

Prädiktoren einer Remission im Langzeitverlauf bei Patienten mit Lupusnephritis

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Dominik Sailer

geboren am 13.12.1994 in Weiden in der Oberpfalz

Gutachter:

1. Prof. Dr. Uwe Lange

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie

2. PD Dr. med. habil. Jens Gerth

Klinik für Innere Medizin II, Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau

3. Prof. Dr. Peter Oelzner

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.07.2020

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AI	Aktivitätsindex
AK	Antikörper
Anti-PL-Syndrom	Antiphospholipidsyndrom
ANA	anti-nukleäre Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CI	Chronizitätsindex
CR	komplette Remission
CrP	C-reaktives Protein
ECS	European Consensus Statement
ED	Erstdiagnose
EULAR	European league against rheumatism
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HLA	humanes Leukozytenantigen
IFN	Interferon
IK	Immunkomplexe
IL	Interleukin
ISN	International Society of Nephrology
LN	Lupusnephritis
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NET	neutrophil extracellular traps
NMH	niedermolekulare Heparine
NR	no remission, keine Remission
PGA	Physician global assessment
PKR	Protein-Kreatinin-Ratio
PR	partielle Remission
RI	Remissionsinduktion
RPS	Renal Pathology Society
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TLR	Toll-like-Rezeptoren

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	4
Zusammenfassung	6
1. Einleitung	8
1.1 Systemischer Lupus erythematoses	8
1.1.1 Allgemeines und Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.3 Symptome und Klinik	11
1.1.4 Laborparameter beim SLE	17
1.1.5 Diagnose des SLE	20
1.2 Lupusnephritis	22
1.3 Therapie des SLE	25
2. Ziel der Arbeit	30
3. Methodik	32
3.1 Patienten	32
3.2 Laborwerte	35
3.3 Betrachtung des Krankheitsverlaufes	38
3.4 Statistische Auswertung	41
4. Ergebnisse	43
4.1 Betrachtung der Ergebnisse anhand der EULAR-Remissionskriterien	43
4.1.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die EULAR-Kriterien	43
4.1.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die EULAR-Kriterien	48
4.1.3 Korrelation der signifikanten Parameter	55
4.1.4 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter	55
4.2 Betrachtung der Ergebnisse anhand der ECS-Remissionskriterien	59
4.2.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die	

ECS-Kriterien	59
4.2.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die ECS-Kriterien	63
4.2.3 Korrelation der signifikanten Parameter	66
4.2.4 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter	67
4.3 Betrachtung der Ergebnisse anhand der Kriterien einer niedrigen Erkrankungsaktivität	69
4.3.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität	69
4.3.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität	71
4.3.3 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter	72
4.4 Subgruppenanalyse der LN-Klassen	74
4.5 Korrelation von Parametern	77
5. Diskussion	79
5.1 Vergleich der Remissionsraten mit denen anderer Studien	79
5.2 Betrachtung der demographischen Parameter	82
5.3 Betrachtung der histologischen Befunde	83
5.4 Betrachtung der renalen Parameter	86
5.5 Betrachtung der immunologischen Parameter	88
5.6 Betrachtung der hämatologischen Befunde	90
5.7 Betrachtung der klinischen Manifestationen	91
5.8 Betrachtung der Medikation	92
6. Schlussfolgerung	96
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	97
Anhang	103
Datenträger mit SPSS-Outputs	103
Danksagung	104
Ehrenwörtliche Erklärung	105

Zusammenfassung

Die Lupusnephritis ist die häufigste und prognostisch entscheidendste viszerale Manifestation des systemischen Lupus erythematodes. Histologisch lässt sie sich in verschiedene Klassen einteilen: Bei Klasse I und II sind nur mesangiale Läsionen nachweisbar, wohingegen es sich bei Klasse III und IV um eine proliferative Glomerulonephritis handelt. Klasse V stellt eine Sonderform dar, da hier subepitheliale Immunablagerungen kumulieren und die Funktion der Podozyten stören. Klasse VI stellt die fortgeschrittene Form der Lupusnephritis dar, bei der große Teile der Glomerula sklerosiert und ohne Restaktivität sind. Auf Basis dieser Klassifikation und einer Risiko-Nutzen-Abwägung wird die Therapie der Patienten geplant. Meist kommt ein zweiteiliges Therapieregime zum Einsatz. Über einen Zeitraum von 3 Monaten erfolgt eine Remissionsinduktion. Hierfür haben sich low-dose Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil etabliert. In ausgewählten Fällen können auch andere Medikamente, wie Calcineurininhibitoren oder Biologicals zum Einsatz kommen. Auf diese Induktion folgt eine Erhaltungstherapie mit Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin. Bei ungenügendem Ansprechen, sowie einer Proteinurie $> 0,8 - 1,0 \text{ g/d}$ soll eine Rebiopsie und eine Reinduktion erfolgen. Die meisten Patienten erhalten Prednisolon und Hydroxychloroquin als Basistherapie. Als Supportivtherapie und zur Nephroprotektion werden ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten und Statine verwendet. Trotz dieser prominenten Rolle und der immensen Bedeutung einer optimalen Versorgung dieser Patienten zeigt ein erheblicher Teil der Betroffenen eine erhöhte Morbidität und Mortalität.

Ziel dieser Arbeit ist es durch eine retrospektive Betrachtung unseres Patientenkollektivs prädiktive Faktoren für das renale und allgemeine Outcome von Patienten mit Lupusnephritis zu finden. Auf Basis dieser Ergebnisse soll sich der Krankheitsverlauf anhand weniger Parameter vorhersagen lassen, wodurch Entscheidungen in Therapie und Diagnostik vereinfacht werden. Hierzu wurden von 105 Patienten verschiedenste Befunde erhoben. Diese umfassen demographischen Daten, die Ergebnisse der Nierenbiopsien, ein Panel von Laborwerten, klinische Manifestationen und die Medikation der Betroffenen und wurden zum Diagnosezeitpunkt, nach Remissionsinduktion und zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Klinik erfasst. Als Endpunkte dienten die renalen Remissionskriterien nach EULAR und ECS sowie die Kriterien für eine niedrige Krankheitsaktivität. Die Datensätze wurden mit SPSS in mehreren Schritten aufgearbeitet, wobei am Ende eine Regressionsanalyse stand, um die Parameter mit der größten prädiktiven Aussagekraft zu definieren.

Die Prognose der Betroffenen hängt in großem Maße von demographischen Parametern ab. So konnte gezeigt werden, dass ein hohes Alter und eine lange Dauer der Erkrankung sich negativ auf das Erreichen einer Remission auswirken. Im Verlauf der Erkrankung kumulieren strukturelle Organschäden und es entstehen Komorbiditäten, die sowohl auf die Grundkrankheit als auch auf Nebenwirkungen der Therapie zurückzuführen sind. Dies spiegelt sich auch im histologisch bestimmten Chronizitätsindex wieder, der das Ausmaß der irreversiblen organischen Schäden in der Niere abbildet und einen der besten prädiktiven Faktoren darstellt. Direkt von diesen strukturellen Schäden abhängig sind natürlich die renalen Werte wie Kreatinin, GFR oder Proteinurie, die zu mehreren Zeitpunkten bestimmt wurden. Patienten, welche zum Initialzeitpunkt in der Biopsie nur geringe renale Schäden aufwiesen und somit auch bessere Werte bei den genannten Parametern hatten, erreichten signifikant häufiger ein positives Outcome. Als prädiktive Faktoren stellten sich in unserer Analyse zudem die renalen Parameter nach Remissionsinduktion dar. Hierbei waren die absoluten Werte der Proteinurie jedoch entscheidender als der Verlauf. Prognostisch am günstigsten waren eine konstant niedrige Proteinurie oder ein starker Abfall der Eiweißausscheidung sowie physiologische Werte für Kreatinin und GFR.

Dagegen war eine höhere immunologische Aktivität zum Initialzeitpunkt mit einem günstigeren Verlauf assoziiert. Eine aktive Erkrankung ist aber ein Zustand, der gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht. Zudem treten in der Regel vermehrt Symptome, wie eine Hautbeteiligung oder Arthralgien auf, die von den Betroffenen selbst früh erkannt werden und durch den damit verbundenen Leidensdruck zu einer ärztlichen Konsultation führen. Dadurch kann zu einem früheren Zeitpunkt mit einer adäquaten immunsuppressiven Therapie begonnen werden, wodurch gravierende Organschäden oft verhindert werden können. Es zeigte sich jedoch auch, dass Patienten, die in renale Remission gebracht werden konnten in Hinblick auf die immunologischen und hämatologischen Werte im Verlauf die besseren Werte aufwiesen als Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten. Patienten mit einem positiven Outcome zeigten also eine Restitution der Werte über alle Parameter hinweg.

Es lässt sich konstatieren, dass es für die Prognose der Patienten essentiell ist, die Erkrankung früh zu diagnostizieren und eine adäquate Therapie zu beginnen, um Parenchymschäden und Rezidive zu vermeiden. Ein hohes Patientenalter, eine lange Krankheitsdauer sowie ein hoher Chronizitätsindex und pathologische renale Werte zum Initialzeitpunkt und nach Remissionsinduktion müssen als „Red Flags“ erkannt werden und eine ausführliche Diagnostik und eine potente immunsuppressive Therapie nach sich ziehen, um das Outcome der Patienten zu optimieren und eine gute renale Funktion auf lange Sicht zu gewährleisten.

1. Einleitung

Als Kollagenosen bezeichnet man eine Gruppe chronisch entzündlicher Systemerkrankungen, die bindegewebige Strukturen, Muskulatur, Gefäße und innere Organe betreffen. Ursächlich für diese Krankheitsbilder, die den systemischen Lupus erythematoses, die systemische Sklerodermie, Poly- und Dermatomyositis, die Mischkollagenose bzw. Overlap-Syndrome, undifferenzierte Kollagenosen und das Sjögren-Syndrom umfassen, sind vielfältige Autoimmunprozesse, die zu einer Degeneration bindegewebiger Strukturen führen. Unter diesen Krankheiten tritt der SLE am häufigsten auf.

1.1 Systemischer Lupus erythematoses

1.1.1 Allgemeines und Epidemiologie

Der systemische Lupus erythematoses ist eine autoimmune Systemerkrankung, die durch die Störung der immunologischen Toleranz gegen nukleäre Antigene gekennzeichnet ist, wodurch sich ein sehr variables Bild an klinischen Symptomen zeigt, bei dem fast jedes Organsystem betroffen sein kann. Der SLE tritt mit einer Prävalenz von ca. 40 pro 100000 Personen auf, wobei es deutliche geographische und ethnische Unterschiede gibt (Amberger 2016): So werden in den USA 80-100/100000 Fälle registriert, während es in Europa nur 20-30/100000 sind. Die afroamerikanische und hispanisch-stämmige Bevölkerung ist ungefähr 3-mal häufiger betroffen als die kaukasische (Levy und Kamphuis 2012). Über alle Altersgruppen hinweg erkranken Frauen mit einem Verhältnis von 9:1 deutlich häufiger, als Männer bei sonst gleichem Profil. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, am häufigsten manifestiert sie sich jedoch zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr, bei einem mittleren Alter von 31,5 Jahren. Mehr als 90% der Patienten erkranken zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr. Ein früherer Krankheitsbeginn in der Kindheit (< 15 Jahre) oder ein late onset (> 50 Jahre) werden nur bei jeweils ca. 5% beobachtet (Tomczyk-Socha et al. 2018). Vor allem beim späten Krankheitsbeginn ist die Geschlechtsdifferenz zwischen Frauen und Männern deutlich geringer ausgeprägt und beträgt nur noch 2:1. In verschiedenen Studien wurde eine Assoziation zwischen den HLA-Typen DR-2 und DR-3 und einem erhöhtem Erkrankungsrisiko nachgewiesen (Amberger 2016).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache für die Entstehung des SLE ist noch nicht abschließend geklärt, es handelt sich aber um einen multifaktoriellen Prozess mit einer gewissen genetischen Disposition des Einzelnen, die im Zusammenspiel mit multiplen Umwelteinflüssen dann zur Krankheit führt. Hier kann man nun zwischen endogenen und exogenen Faktoren unterscheiden: Typische äußere Auslöser sind mikrobielle Substanzen und virale Partikel, die eine Immunreaktion auslösen. Auch eine UV-Exposition stößt solche Mechanismen an (Rullo und Tsao 2013). Eine Konkordanz von 20-60% bei eineiigen Zwillingen lässt eine erbliche Komponente vermuten, wobei sich in genomweiten Assoziationsstudien mehrere Loci feststellen ließen, die an der Pathogenese beteiligt zu sein scheinen. Hierbei sind Mutationen in Genen des HLA-Systems zentral (Beccastrini et al. 2013). Des Weiteren tritt die Erkrankung vermehrt bei angeborenen Komplementdefekten, wie zum Beispiel einem C2-Mangel, auf (Fischer-Betz und Schneider 2015) oder bei Mutationen des TREX1-Gens (Amberger 2016).

Genauer betrachtet fällt eine gestörte Clearance von, bei apoptotischen Prozessen frei werdenden, Auto-Antigenen (nukleäre Partikel, wie dsDNA und Nukleosomen) auf. Im Normalfall sind nukleäre Antigene durch ihre Lokalisation im Zellkern für das Immunsystem nicht erreichbar und werden, sobald eine Zelle zugrunde geht, sofort durch Opsonierungsproteine gebunden, von Phagozyten aufgenommen und degradiert (Devarapu 2016). Zudem werden Nukleinsäuren auch enzymatisch durch DNAsen/RNAsen abgebaut. Die immunologische Erkennung eigener DNA wird beim Gesunden durch epigenetische Modifizierungen verhindert, beim SLE-Patienten ist dieser Mechanismus jedoch oft beeinträchtigt (Beccastrini et al. 2013). Eine weitere Option wie extranukleäre Nukleinsäuren entstehen können, ist die NETose: Bei diesem Prozess bilden neutrophile Granulozyten eine Matrix, die antimikrobielle Substanzen, wie LL37, jedoch auch DNA enthält. Durch die NETs kommt es zur verstärkten Synthese von IFN α in dendritischen Progenitorzellen und Autoantikörpern in B-Zellen. Zusätzlich wird über die Zytokine IL-1 und IL-18 das Inflammasom stimuliert, was eine Entzündungsreaktion nach sich zieht. Über einen positiven Feedbackmechanismus verstärken sich diese Prozesse (Lech und Anders 2013). Bei Situationen mit ausgeprägter Apoptose, wie zum Beispiel bei UV-Exposition, Traumata oder Infekten wird gehäuft eigene DNA als Alloantigen frei und wird wegen der gestörten Clearance fälschlicherweise dem Immunsystem präsentiert. Über Toll like Rezeptoren, die eigentlich für die Erkennung von viralen Proteinen oder mikrobiellen Substanzen zuständig sind, wird die DNA von dendritischen Zellen aufgenommen. Diese präsentieren sie über

MHC-II-Moleküle dann T-Helfer-Zellen und bilden zusätzlich IFN α (Rullo und Tsao 2013). Des Weiteren kommt es über die Bildung von kostimulatorischen Molekülen (CD80/86, ICOS, CD40) zur Aktivierung dieser T-Zellen (Beccastrini et al. 2013). Die aktivierten Lymphozyten proliferieren und beginnen mit einer vermehrten Synthese von Zytokinen. Durch einen autokrinen Loop über IL-2 kommt es zu einem positiven Feedback, wodurch noch mehr Zytokine produziert werden, die wiederum Makrophagen aktivieren und für den Klassenwechsel der Antikörper nötig sind, die von B-Zellen gebildet werden. Diese autoreaktiven B-Zellen werden nun über mehrere Signalwege von den T-Zellen aktiviert und bilden Autoantikörper gegen die nukleären Strukturen. Zusätzlich werden sie noch durch Mitogene, wie BLYS, BAFF oder APRIL stimuliert, wodurch sie sich vermehren und lebenslang als Memory-Zellen persistieren (Lech und Anders 2013). Kommt es nun zur Reexposition von Antigenen, entsteht über die oben genannten Mechanismen ein neuer Erkrankungsschub, wobei von den B-Zellen große Mengen Autoantikörper freigesetzt werden. Im Rahmen der folgenden Antigen-Antikörper-Reaktion werden Immunkomplexe gebildet und über den Blutstrom im Körper verteilt. Durch Immunkomplexdeposition wird schließlich eine unspezifische Entzündung in verschiedenen Organen ausgelöst. Daneben können die Autoantikörper auch direkt an Organstrukturen, wie die Basalmembran oder an verschiedene Proteine der bindegewebigen Matrix, binden. Im Verlauf der Erkrankung kommt es auf Basis der chronischen Inflammation zu einem fibrösen Umbau der betroffenen Organsysteme und dadurch zum Funktionsverlust (Yung et al. 2017).

Klar von dieser pathophysiologischen Erklärung muss der medikamenteninduzierte SLE abgegrenzt werden. Pharmaka wie Hydralazin, Procainamid, verschiedene Antikonvulsiva, Methyldopa und weitere Substanzen, können ein ähnliches klinisches Bild hervorrufen. Hierfür ist charakteristisch, dass die Beschwerden nach Absetzen der Präparate zum Stillstand kommen. Typisch ist vor allem eine Hautmanifestation, die dem subakut-kutanen Lupus ähnelt oder eine Polyarthrit mit Serositis, wohingegen Nieren- und ZNS-Beteiligungen kaum auftreten (Fischer-Betz und Schneider 2015). Sonst häufige immunologische Marker, wie dsDNA-Antikörper sind nicht zu finden, wohingegen anti-Histon-Antikörper recht spezifisch sind (Amberger 2016).

1.1.3 Symptome und Klinik

Beim systemischen Lupus erythematodes handelt es sich um eine Erkrankung, die klinisch sehr mannigfaltige Verläufe haben kann, wodurch eine frühe und korrekte Diagnose eine große Herausforderung für jeden klinisch tätigen Arzt darstellt. Das heterogene Bild reicht von milden Ausprägungsformen, die vornehmlich durch Hautmanifestationen, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie unspezifische Allgemeinsymptome auffallen, bis hin zu lebensbedrohlichen Beeinträchtigungen innerer Organe wie Nieren oder dem zentralen Nervensystem. Gerade in der kaukasischen Bevölkerung präsentieren sich die Patienten oft oligo- oder asymptomatisch mit rezidivierenden Synovitiden und nur schwacher oder sogar fehlender Organbeteiligung (Fischer-Betz und Schneider 2015). Zudem divergieren die Symptome zwischen Erkrankungsbeginn und dem weiteren Verlauf. Zu Beginn der Erkrankung stehen vor allem Gelenk- und Muskelbeschwerden im Vordergrund. Diese treten mit einer Prävalenz von über 70% auf. Des Weiteren sind auch Hautveränderungen mit Photosensibilität sowie Allgemeinsymptome im Anfangsstadium sehr häufig (Tomczyk-Socha et al. 2018). Im Verlauf treten vermehrt neurologische Störungen auf und die Rate von Organbeteiligungen steigt, wobei hier die Nieren am häufigsten betroffen sind. Diese beiden Manifestationen bestimmen auch zum Großteil die Prognose der Patienten. Die Prävalenz der Gelenk- und Muskelbeschwerden, sowie der Allgemeinsymptome bleibt auch zu späteren Zeitpunkten hoch und schränkt die Lebensqualität der Erkrankten zum Teil stark ein. Abbildung 1.1 stellt die Häufigkeit verschiedener Manifestationen in unterschiedlichen Krankheitsphasen dar.

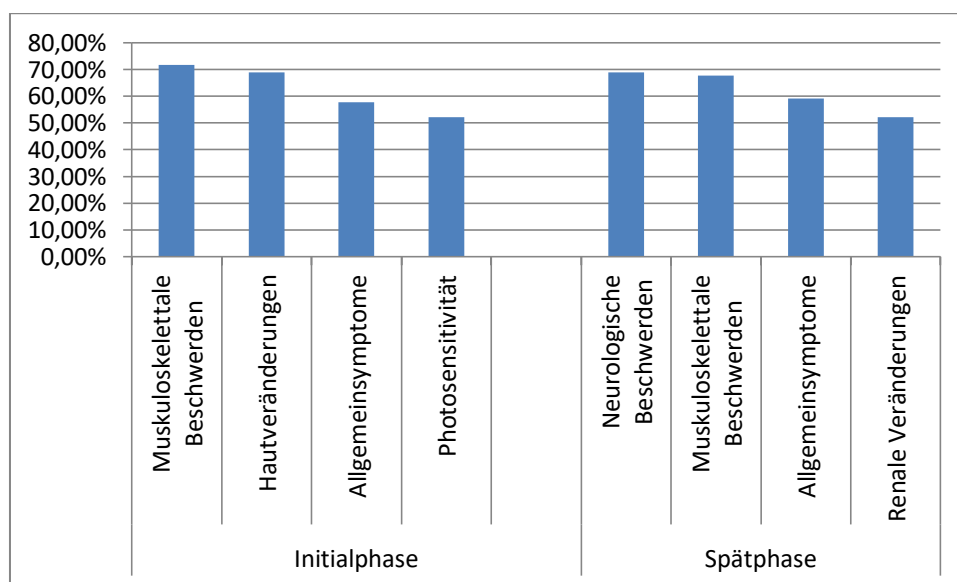


Abb. 1.1 Häufigkeit bestimmter Symptome zu Beginn und im weiteren Verlauf

Darüber hinaus treten sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die oft notwendige immunsuppressive Therapie und den Einsatz von Glukokortikoiden andere Krankheiten häufiger auf als in der gesunden Normalbevölkerung (Luijten et al. 2013). Durch die gestörte Immunabwehr leiden die Patienten überdurchschnittlich oft an Infektionskrankheiten, aber auch kardiovaskuläre Beschwerden, Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Osteoporose kommen gehäuft vor. Die oft unspezifischen Symptome dieser Beschwerden müssen von denen der Grunderkrankung differenziert werden. Durch diese Herausforderung und das bunte klinische Bild wird der SLE häufig erst verspätet nach im Schnitt 5 Jahren diagnostiziert (Tomczyk-Socha et al. 2018).

Gerade zu Beginn der Erkrankung klagen über 60% der Betroffenen über Allgemeinsymptome. In diesem Stadium ist der SLE oft gekennzeichnet durch erhöhte Temperaturen oder Fieberschübe, die mit einem allgemeinen Krankheitsgefühl einhergehen. Von den Patienten wird eine sehr belastende Fatigue-Symptomatik beschrieben, die begleitet wird von Appetitminderung und einer Gewichtsabnahme (Levy und Kamphuis 2012).

Mit einer Prävalenz von ca. 90% leiden die Erkrankten an Arthralgien. Bei einigen kommt es zu Synovialitiden. Diese Beschwerden sind das häufigste Erstsymptom, welches dann zu einer ärztlichen Konsultation führt und auch im weiteren Verlauf eines der führenden Leiden bleibt (Tomczyk-Socha et al. 2018). Ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis sind vor allem die Metacarpophalangeal- und die proximalen Interphalangealgelenke betroffen, jedoch sind auch Manifestationen im Bereich größerer Gelenke, wie dem Kiefergelenk, möglich (Fischer-Betz und Schneider 2015). Die für entzündliche Gelenkerkrankungen typische Morgensteifigkeit kann bei vielen Patienten beobachtet werden. Ein wichtiger Unterschied zur rheumatoiden Arthritis ist, dass die Arthritiden beim SLE weniger proliferativ sind und es in der Regel nicht zu periartikulärer Osteoporose und marginalen Erosionen kommt (Levy und Kamphuis 2012). Bei chronischem Verlauf können jedoch durch Beteiligung der Gelenkkapsel und des Bandapparates Deformierungen und Kontrakturen auftreten, die die Beweglichkeit der geschädigten Extremität deutlich einschränken (Fischer-Betz und Schneider 2015). Dieses Phänomen wird auch als Jaccoud-Arthropathie bezeichnet. Typische Ausprägungsformen sind beispielsweise eine ulnare Deviation, eine Schwanenhalsdeformität oder ein Z-Daumen.

Begleitend treten häufig Myalgien auf, eine Myositis jedoch nur in 40% der Fälle (Amberger 2016). Mikroskopisch können dann zumeist lokale Entzündungsherde nachgewiesen werden, wobei in manchen Fällen auch diffuser Befall möglich ist. Im Verlauf kommt es dann häufig zur Atrophie mit einer daraus resultierenden Muskelschwäche.

In der Initialphase treten bei fast 70% der Patienten Hautveränderungen auf, die im Verlauf der Erkrankung dann jedoch seltener werden oder wieder abklingen. Das klassische Schmetterlingserythem auf Wangen und Nasenrücken mit Aussprung der Nasolabialfalten kann nur ungefähr bei einem Drittel der Betroffenen beobachtet werden. Vielmehr gibt es ein variables Bild der kutanen Manifestation mit unterschiedlichen Effloreszenzen und Lokalisationen (Fischer-Betz und Schneider 2015). Erytheme können prinzipiell an allen Körperregionen auftreten, erscheinen jedoch gehäuft nach Bestrahlung mit UV-Licht in exponierten Arealen. Dies ist auch ein Kennzeichen für die Photosensibilität, unter der viele Patienten leiden. Die Rötungen sind in der Regel reversibel und heilen ohne Narbenbildung ab. Dies unterscheidet sie von den chronisch diskoiden Veränderungen, die zu 90% am Kopf lokalisiert sind (Chiewchengchol et al. 2015). Anfänglich zeigen diese eine zentrale follikuläre Hyperkeratose mit Schuppenbildung, die im Verlauf dann atrophiert und bleibende Schäden hinterlässt. Des Weiteren sind keratotische Plaques an den Streckseiten der Finger möglich. Periunguale Teleangiektasien oder eine Livedo racemosa, also blitzfigurenartig geformte Erytheme, sowie punktförmige Nekrosen können Anzeichen einer Beteiligung des Gefäßbindegewebes im Sinne einer Vaskulitis sein (Levy und Kamphuis 2012). Diese kann dann durch die Schädigung der Gefäße und dadurch ausgelöste Vasospasmen zu einem Raynaud-Syndrom führen, was sich durch eine Ischämie und Zyanose der Akren zeigt. Typisch hierfür ist das sogenannte Trikolore-Phänomen, welches die Abfolge des Vasospasmusereignisses zeigt. Auf lange Sicht kann es zu trophischen Störungen aber auch zu Nekrosen kommen. Bei manchen Patienten tritt ein diffuses Effluvium auf, das eine Alopezie nach sich ziehen kann. Diese ist in der Regel reversibel, kann jedoch auch vernarben. Der auftretende Haarausfall ist häufig Zeichen eines Krankheitsschubes (Amberger 2016). In einem Fünftel der Fälle ist neben der Haut auch die Schleimhaut betroffen. Diese ulzerösen Läsionen sind vor allem am harten Gaumen und der Wangenschleimhaut zu finden, haben eine Größe von 1-2 cm und sind sehr schmerzhaft (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Eine Sonderform des SLE ist der subakute kutane Lupus erythematoses: An Hals, Dekolleté und Armen treten hierbei papulosquamöse und ringförmige Effloreszenzen auf. Diese Veränderungen hinterlassen im Regelfall keine Narben, es kann jedoch zur Ausbildung von Pigmentierungsstörungen oder Teleangiektasien kommen (Chiewchengchol et al. 2015). Der subakute kutane Lupus erythematoses kommt gehäuft bei Trägern der HLA-Typen B-8 und DR-3 vor, zudem können bei ungefähr der Hälfte der Patienten SS-A(Ro)-Antikörper nachgewiesen werden (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Die Diagnose erfolgt durch eine Hautbiopsie. Das Präparat wird mit fluoreszierenden Antikörpern markiert, wodurch man granuläre Ablagerungen von IgM, IgG und C3 entlang der Basalmembran nachweisen kann (Amberger 2016). Diese treten beim SLE, anders als bei der kutanen Verlaufsform, auch in makroskopisch nicht betroffenen und nicht UV-exponierten Arealen auf

In manchen Fällen sind auch ischämische Osteonekrosen zu beobachten. Kollagenosen sind an sich schon ein Risikofaktor für die Entstehung solcher Perfusionsstörungen, gehäuft treten sie aber meist nur unter Glukokortikoidtherapie auf. Hierbei ist die häufigste Lokalisation dann das Hüftgelenk, es können aber auch andere große Gelenke betroffen sein (Fischer-Betz und Schneider 2015). In Folge dieser Therapie kommt es auf lange Sicht auch zu einer Verminderung der Knochendichte mit einer erhöhten Frakturneigung (Levy und Kamphuis 2012).

Prognostisch bedeutsamer als die aufgeführten Manifestationen im Bereich der Haut und des muskuloskelettalen Systems sind jedoch die Organbeteiligungen: Hierbei stehen vor allem kardiopulmonale, renale und neurologische Veränderungen im Vordergrund, die bei 60-70% in variabler Schwere auftreten (Amberger 2016). In den letzten Jahren ist das kardiovaskuläre System vermehrt in den Fokus der Therapie gerückt, da die häufigsten Todesursachen innerhalb der ersten 5 Jahre der Erkrankung Manifestationen in diesem Bereich sind. Grund hierfür ist die akzelerierte Arteriosklerose, die sowohl durch die Grundkrankheit an sich als auch durch die Therapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva bedingt wird (Fischer-Betz und Schneider 2015). Das Infarktrisiko der Patienten steigt um den Faktor 17 an und es kann zusätzlich noch zur Ausbildung einer Koronaritis kommen (Amberger 2016). Die typische kardiale Manifestation, die bei ca. 25% der SLE-Patienten auftritt, ist aber die Perikarditis, die meist mit einer Ergussbildung einhergeht. Deutlich seltener ist eine Beteiligung des Myokards zu verzeichnen. Beide Formen imponieren mit Allgemeinsymptomen, wie Müdigkeit, Fieber. Außerdem sind Thoraxschmerzen und Palpitationen möglich (Levy und Kamphuis 2012). Unbehandelt kann es im Verlauf zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen. Auch das Endokard kann beim SLE betroffen sein: Es handelt sich hierbei um eine abakterielle, verruköse Entzündung, die am häufigsten die Mitralklappe befällt. Diese sogenannte Libman-Sacks-Endokarditis tritt oft im Rahmen eines sekundären Anti-Phospholipid-Syndroms auf (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Analog zum Herzen ist auch bei der Lunge die Entzündung der Serosa die häufigste Manifestation. Die Pleuritis geht mit einem zum Teil starken Pleuraerguss einher, was bei den Patienten zu Dyspnoe, Fieber und Schmerzen führt (Amberger 2016). Auch beim SLE ist die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie möglich, deren Pathogenese nicht abschließend geklärt ist, jedoch im Zusammenhang mit der Gefäßbeteiligung und thrombotischen Ereignissen zu stehen scheint. In Einzelfällen sind vor allem während eines Schubes auch eine Lupus-Pneumonitis und interstitielle Lungenentzündungen möglich. Diese Krankheitsbilder können dann lebensbedrohlich verlaufen und erfordern eine intensive Überwachung und Therapie (Fischer-Betz und Schneider 2015). Neben der Lunge kann auch das Diaphragma betroffen sein. In diesem Fall kommt es durch den Zwerchfellhochstand zu einer Verminderung des Lungenvolumens und einer Dyspnoe, die vor allem im Liegen auftritt. Man spricht von einer „shrinking lung“ (Meinicke et al. 2013).

Als weitere Manifestation des SLE ist auch eine Gefäßbeteiligung möglich. Diese Strukturen werden hierbei sowohl durch die systemische Inflammation direkt geschädigt, degenerieren aber auch durch die beschleunigte Arteriosklerose. Typisch sind hier vor allem die sekundären Vaskulitiden der kleinen Gefäße, die neben den oben genannten Hautsymptomen auch mit anderen unspezifischen Phänomenen, wie Nachtschweiß, Fieber und Abgeschlagenheit einhergehen können (Fischer-Betz und Schneider 2015). Eine häufige Komplikation dieser vaskulären Schädigung sind thrombembolische Ereignisse, die sowohl die venöse als auch die arterielle Strombahn betreffen können. Hier ist es nun wichtig ein mögliches sekundäres Anti-PL-Syndrom richtig zu diagnostizieren und zu therapieren, um schwerwiegende Folgen wie rezidivierende Thrombosen, Schlaganfälle oder wiederholte Aborte zu vermeiden. Im Labor können hierbei das Lupusantikoagulanz, sowie Antikörper gegen Cardiolipin, β 2-Glykoprotein, Phosphatidylserin, eine verlängerte aPTT und eine Thrombopenie nachgewiesen werden. Antiphospholipid-Antikörper können bei ca. 35% der Patienten nachgewiesen werden (Amberger 2016).

Prognostisch am entscheidendsten ist neben der Nierenbeteiligung die Manifestation des SLE im Bereich des zentralen Nervensystems. Ungefähr die Hälfte der Patienten entwickeln vor allem in der Initialphase der Erkrankung neurologische Symptome. Diese reichen von relativ milden Ausprägungsformen wie migräneartigen Kopfschmerzen oder affektiven Störungen im Sinne einer Depression, über kognitiven Abbau, bis hin zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wie einem Status epilepticus oder einem Apoplex (Levy und Kamphuis 2012). Das American College of Rheumatology beschreibt 19 verschiedene

neuropsychiatrische Manifestationen. Im ZNS sind hierbei Kopfschmerz, vaskuläre Erkrankungen, kognitive Dysfunktionen, demyelinisierende Syndrome, Myelopathien, Verwirrheitszustände, Chorea oder Persönlichkeitsstörungen wie eine Angststörung, affektive Störungen und Psychosen inbegriffen. Am häufigsten präsentierten sich die Patienten mit einer Depression und einer kognitiven Dysfunktion (Meszaros et al. 2012). Des Weiteren treten Gefäßerkrankungen und epileptische Symptome auf. Letztere sind vor allem bedingt durch eine Intimaproliferation und Mikrothrombosierungen. Risikofaktoren für die Entstehung dieser Symptome sind eine hohe Krankheitsaktivität, das Bestehen eines Anti-PL-Syndroms sowie ZNS-Beteiligungen in der Vorgeschichte (Fischer-Betz und Schneider 2015). Laborchemisch lassen sich bei den meisten Patienten, die eine zentralnervöse Symptomatik zeigten, Antikörper gegen das ribosomale P-Protein nachweisen. Bei ca. 20% der Patienten mit diesen Symptomen fiel der Test jedoch negativ aus (Tomczyk-Socha et al. 2018). Zur Diagnose empfiehlt die EULAR eine Lumbalpunktion mit Liquoranalyse, wobei eine infektiöse Genese ausgeschlossen werden soll, ein EEG und eine neurokognitive Testung sowie ein MRT (Fischer-Betz und Schneider 2015). Zudem muss ein Anti-PL-Syndrom ausgeschlossen werden. Im MRT sind meist nur diskrete Veränderungen wie eine Hippocampusatrophie oder kleine Läsionen mit Mikrozirkulationsstörungen nachweisbar (Amberger 2016). Im Liquor zeigt sich eine leichte Proteinerhöhung, eventuell eine Leukozytose und neuronale Antikörper. In 15% der Fälle ist auch ein Befall des peripheren Nervensystems zu beobachten. Hier finden sich unter anderem ein Guillain-Barre-Syndrom, autonome Störungen, eine Myasthenia gravis und verschiedene Neuropathien. Diese Krankheitsbilder reichen vom Befall einzelner Nerven, über Plexusäste, bis hin zu einer generalisierten Polyneuropathie (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Ein weiteres unspezifisches Symptom einer systemischen Lupuserkrankung können generalisierte Lymphadenopathien sein. Diese sind bei ca. der Hälfte der Betroffenen vor allem während Krankheitsschüben nachweisbar. Analog ist dann auch eine Splenomegalie möglich, die durch eine Hämolyse noch verstärkt werden kann (Levy und Kamphuis 2012).

Zuletzt ist auch eine Beteiligung von Speichel- und Tränendrüsen möglich. Diese zeigt sich als Sicca-Symptomatik im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms. Führend sind hierbei eine Xerostomie und Xerophthalmie mit Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl. Diese Symptomatik ist gut bei 20% der Patienten nachweisbar (Tomczyk-Socha et al. 2018).

Eine Zusammenfassung über das komplexe klinische Bild des systemischen Lupus erythematoses gibt Tabelle 1.1 (Tomczyk-Socha et al. 2018):

Symptom	Initialphase		Langzeitverlauf	
	Patienten	%	Patienten	%
Gelenk-/ Muskelbeschwerden	51	71,8	48	67,6
Hautveränderungen	49	69,0	34	47,9
Neuropsychiatrische Symptome	42	59,2	51	71,8
Photosensitivität	37	52,1	20	28,2
Fieber	34	47,9	27	38
Fatigue	26	36,6	34	47,9
Anämie	24	33,8	30	42,3
Leukopenie	23	32,4	24	33,8
Alopezie	21	29,6	20	28,2
Gewichtsverlust	19	26,8	14	19,7
Kopfschmerzen	17	23,9	22	31,0
Proteinurie	16	22,5	32	45,1
Serositis	16	22,5	15	21,1
Sicca Syndrom	14	19,7	15	21,1
Thrombozytopenie	13	18,3	9	12,7
Lymphadenopathie	11	15,5	6	8,5
Anti-PL-Syndrom	9	12,7	7	9,9
Hämaturie	7	9,9	18	25,4

Tab. 1.1 Inzidenz ausgewählter Symptome während der Initialphase und im Verlauf

1.1.4 Laborparameter beim SLE

Neben den dargestellten klinischen Symptomen gibt es beim SLE auch charakteristische Veränderungen von Laborwerten. Hier spielen sowohl Entzündungsparameter, hämatologische Befunde, aber auch immunologische Marker und vor allem bei einer renalen Beteiligung auch die Urinanalyse eine wichtige Rolle.

Als allgemeine Marker einer Inflammation werden BSG und CrP abgenommen, wobei beide unspezifisch sind und sich deswegen nur sehr eingeschränkt zur Beurteilung der Krankheitsaktivität heranziehen lassen. Die BSG steigt zwar in der Regel bei zunehmender Aktivität im Rahmen von Schüben an, dies kann aber auch oft mit einer Infektion erklärt werden, die solche Schübe triggert. Zudem ist die BSG bei Patienten mit einer erhöhten Produktion von Autoantikörpern permanent erhöht (Fischer-Betz und Schneider 2015). Das CrP liegt, außer im Rahmen von infektiösen Komplikationen, häufig im Normbereich und lässt keine Aussagen über die Aktivität SLE zu.

Hämatologische Veränderungen sind sehr häufig und sind sowohl in der initialen Phase als auch noch stärker ausgeprägt im weiteren Verlauf zu beobachten. Aus diesem Grund gehört zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf SLE auch eine Analyse des Blutbildes. Hierbei können Veränderungen in allen 3 Reihen auftreten (Tomczyk-Socha et al. 2018). Eine zunehmende Leistungsschwäche ist oft Ausdruck einer Anämie. Beim SLE kann dies zum einen auf die eingeschränkte Erythropoese zurückgeführt werden. Grund hierfür kann vor allem bei einer Nierenbeteiligung die gestörte Produktion von Erythropoetin sein, was dann in einer normochromen Anämie mit verminderten Retikulozytenzahlen resultiert. Zum anderen treten auch hämolytische Anämieformen durch Antikörper gegen erythrozytäre Oberflächenantigene, teilweise mit einem positiven Coombs Test, auf. In diesem Fall imponiert im Blutbild eine makrozytäre, hyperchrome Anämie mit erhöhten Retikulozyten- und LDH-Werten und vermindertem Haptoglobin (Amberger 2016).

Sehr häufig und durch die möglichen Komplikationen für die Patienten auch sehr belastend und gefährlich ist die Leukopenie. Bei ca. 20% der Patienten kann eine Leukopenie mit Werten unter 4000/ μ l beobachtet werden, wobei eine absolute Lymphopenie ($< 1500/\mu$ l) typisch ist (Levy und Kamphuis 2012). Im Verlauf der Krankheit ist es häufig schwierig zu differenzieren, ob die Leukopenie Ausdruck einer aktiven Grunderkrankung ist oder durch die immunsuppressive Therapie bedingt wird. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Ursachen ist jedoch sehr wichtig, da sie gegensätzliche therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Durch die Dysregulation der Immunreaktion und die Expansion autoreaktiver B- und Plasmazellen fällt in der Proteinelektrophorese ein erhöhter γ -Peak durch die gebildeten Autoantikörper auf (Amberger 2016).

Durch Antikörper und im Rahmen eines Anti-PL-Syndroms kann es zu einer manifesten Thrombopenie mit Werten unter 100000/ μ l kommen. Dabei sind spontane Einblutungen in Haut, Muskeln oder Gelenke selten, bei niedrigen Werten können jedoch klassischerweise idiopathische thrombozytopenische Purpura auftreten (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Eine verlängerte aPTT kann auf ein Anti-PL-Syndrom hinweisen. Durch Antikörper gegen Cardiolipin, β 2-Glykoprotein und das Lupuskoagulan kommt es zu rezidivierenden thrombembolischen Ereignissen und einer Thrombopenie. Klinisch treten dabei tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien, rezidivierende Aborte, eine Amaurosis fugax oder ischämische Infarkte in anderen Organsystemen auf (Levy und Kamphuis 2012).

Darüber hinaus sind beim SLE auch spezifischere immunologische Befunde zu detektieren. So ist bei fast allen Patienten ein positiver ANA-Titer nachweisbar (Tomczyk-Socha et al. 2018). Diese antinukleären Antikörper richten sich gegen verschiedene intrazelluläre Antigene. Allerdings ist ein erhöhter Titer teilweise schon Jahre vor Ausbruch der Krankheit festzustellen und auch in der Normalbevölkerung in 20-30% der Fälle nachweisbar (Amberger 2016). Ein negativer Befund schließt einen SLE jedoch mit großer Sicherheit aus. In mehr als 50% der Fälle finden sich Antikörper gegen dsDNA, die bei renalem oder zentralnervösem Befall eine gute Korrelation mit der Krankheitsaktivität aufweisen. Weiterhin können in 60% der Fälle SS-A-(Ro-) Antikörper nachgewiesen werden, seltener SS-B-(La-) und Anti-Sm-AK, wobei Letztere sehr spezifisch sind (Fischer-Betz und Schneider 2015).

Ein weiterer Parameter, der für die Aktivitätsbestimmung des SLE herangezogen werden kann, ist das Serum-Komplement. Bei Schüben kommt es zum Verbrauch der Faktoren und folglich zum Abfall der Konzentration vor allem von C3, aber auch von C4 und CH50 (Levy und Kamphuis 2012). Letzterer ist ein Marker für die Aktivität des Komplementsystems und beschreibt den reziproken Wert der Verdünnungsstufe, die 50% der Testerythrozyten lysiert.

Von zentraler Bedeutung ist eine Analyse des Urins der Patienten, da eine renale Beteiligung die prognostisch wichtigste Manifestation der Erkrankung darstellt und so schnell abgeklärt werden muss. Primär muss das Vorliegen und das Ausmaß einer Proteinurie beurteilt werden, wofür die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt wird. Werte > 150 mg/d gelten als pathologisch und müssen weiter abgeklärt werden. Als Verlaufskontrolle eignet sich dann die weniger aufwändige Protein-Kreatinin-Ratio, die < 50 mg/mmol sein sollte (Fischer-Betz und Schneider 2015). Beide Methoden haben jedoch auch ihre Schwächen: Die

Aussagekraft des Sammelurins wird durch mögliche Sammelfehler eingeschränkt. Bei der PKR wird gefordert, dass der zweite Morgenurin analysiert wird, was vor allem im ambulanten Bereich oft nicht eingehalten werden kann. Des Weiteren wird die Probe auf das Vorliegen einer Hämato- oder Pyurie untersucht, was für das Vorliegen einer glomerulären Schädigung sprechen würde (Tomczyk-Socha et al. 2018). Hierfür wird dann auch die Morphologie der Erythrozyten beurteilt. Bei einer Störung des renalen Filters können Erythrozyten die Schlitzmembran der Podozyten passieren, werden dabei jedoch verformt und imponieren als sogenannte Akanthozyten (Amberger 2016). Zudem fallen bei einer Nierenschädigung Harnzylinder im Urinsediment auf, die im Tubulussystem durch Ausfällung entstehen. Bei andauernder renaler Beteiligung kann es durch die chronische Entzündung und den fibrösen Umbau zu einer progredienten Niereninsuffizienz kommen. Aus diesem Grund sind auch Funktionsparameter, wie die GFR nötig, die in der klinischen Routine vor allem als estimated GFR anhand der CKD-EPI-Formel berechnet wird (Fischer-Betz und Schneider 2015). Über sie lässt sich die Clearance-Funktion der Niere abschätzen. Als direkt messbaren Parameter kann auch das Serum-Kreatinin bestimmt werden. Problematisch an dieser Methode ist jedoch, dass der Wert stark von anderen Faktoren wie der Muskelmasse und der Ernährung abhängig ist, weshalb oft mehr der Verlauf von Interesse ist als der absolute Wert. Weiterhin diffizil ist, dass das Serum-Kreatinin erst bei einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion beginnt zu akkumulieren. Bei beginnender Schädigung können die gesunden Anteile den Funktionsverlust relativ lange kompensieren. Man spricht hier vom kreatininblinden Bereich.

1.1.5 Diagnose des SLE

Durch dieses mannigfaltige klinische Bild mit oft unspezifischen Symptomen und Laborparametern stellt eine frühzeitige und richtige Diagnose eine große Herausforderung für jeden klinisch tätigen Arzt dar. Da sich zudem vor allem in der kaukasischen Bevölkerung viele Patienten oligo- oder asymptomatisch zeigen, kann man nur selten die klassischen Kardinalsymptome wie ein Schmetterlingserythem in Kombination mit einem nephrotischen Syndrom, das im Rahmen einer renalen Beteiligung auftritt, beobachten. Häufige Frühzeichen der Erkrankung sind Allgemeinsymptome wie Fieber oder eine Fatigue-Symptomatik sowie unspezifische Gelenk- und Muskelschmerzen, die auch Ausdruck vieler anderer Erkrankungen sein können, die zudem deutlich häufiger auftreten als Kollagenosen. Aus diesen Gründen dauert es von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose im Schnitt 5

Jahre (Tomczyk-Socha et al. 2018). Das American College of Rheumatology veröffentlichte 1982 einheitliche Klassifikationskriterien für den SLE, die 1997 noch einmal modifiziert wurden. Dabei inbegriffen sind sowohl klinische Manifestationen im Bereich der Haut und des muskuloskelettalen Systems als auch die Beteiligung innerer Organe und wichtige Laborparameter. Um die Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematodes zu erfüllen, müssen mindestens 4 der 11 Kriterien gleichzeitig oder im Verlauf auftreten. Durch die Einbeziehung vieler verschiedener Parameter liegen die Sensitivität bei 83% und Spezifität bei 96%. Ein weiteres mögliches Diagnosewerkzeug sind die SLICC-Kriterien, bei denen auch 4 Kriterien erfüllt werden müssen, wobei mindestens 1 klinisches und 1 laborchemisches Kriterium vorliegen muss, jedoch auch eine bioptisch gesicherte Nephritis mit positiven ANA-Titer genügt. Die SLICC Kriterien sind dabei etwas sensitiver (94%), verlieren jedoch dadurch auch leicht an Spezifität (92%) (Aringer und Specker 2017). Eine Zusammenschau beider Diagnosesysteme gibt Tabelle 1.2 (Brickmann 2015):

ACR-Kriterien	SLICC-Kriterien	
	klinisch	laborchemisch
<i>mind. 4 Kriterien müssen erfüllt sein</i>	<i>mind. 4 Kriterien (mind. 1 klinisches und 1 laborchemisches) oder biopsiegesicherte Nephritis + ANA oder dsDNA-AK</i>	
Schmetterlingserythem	akuter kutaner LE	positiver ANA-Titer
diskoides Erythem	chronischer kutaner LE	anti-dsDNA-AK
Photosensibilität	orale Ulcera	anti-sm-AK
Ulcera der Mundschleimhaut	nicht vernarbende Alopezie	anti-Phospholipid-AK
Arthritis	Synovitis (> 2 Gelenke) oder Druckschmerz (> 2 Gelenke) oder Morgensteifigkeit > 30 min	Komplementerniedrigung
Serositis	Serositis	direkter Coombs Test ohne hämolytische Anämie
Nephritis	Nierenbeteiligung (Eiweißausscheidung > 500 mg/d oder Erythrozytenzyylinder)	
ZNS-Beteiligung	neurologische Beteiligung	
Hämatologische Erkrankung: hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie	hämolytische Anämie	
dsDNA-AK, Sm-AK, APL-AK	Leukopenie	
ANA	Thrombopenie	

Tab. 1.2 Diagnosekriterien des SLE anhand von ACR und SLICC

1.2 Lupusnephritis

Die Lupusnephritis ist die häufigste und die, für die Prognose der Patienten, entscheidendste viszerale Manifestation des SLE, die global betrachtet in über 40% der Fälle auftritt. Hierbei lassen sich aber auch regionale und ethnische Unterschiede feststellen. So sind Afroamerikaner, Hispanier und Asiaten fast doppelt so häufig betroffen wie die kaukasische Bevölkerung. Bei Männern ist die Nierenbeteiligung deutlich häufiger als bei Frauen zu beobachten (Hanly et al. 2016). In den meisten Fällen tritt die renale Manifestation innerhalb der ersten beiden Jahren seit Krankheitsbeginn auf (Levy und Kamphuis 2012). Ein weiterer Grund, weshalb diese Organbeteiligung so im Fokus der Therapie steht, ist, dass trotz starker immunsuppressiver Therapie mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Kombinationen ca. 30% der Betroffenen nicht ausreichend ansprechen (Amberger 2016). Auch unter Behandlung lässt sich im Verlauf eine um den Faktor 3 erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz nachweisen (Hanly et al. 2016).

Durch exogene und endogene Faktoren kommt es zu einer verstärkten Apoptose. Im Rahmen dieses Prozesses werden intrazelluläre Antigene wie dsDNA und Nukleosomen frei, die wegen der defekten Clearance und ausgefallenen Sicherheitsmechanismen über TLR erkannt werden (Rullo und Tsao 2013). Sie werden phagozytiert und von dendritischen Zellen und anderen antigenpräsentierenden Zellen über MHC-Moleküle dem Immunsystem präsentiert. Im Folgenden kommt es durch Kostimulationsprozesse und einer Hyperfunktionalität des IFN α -Systems zur Aktivierung von Lymphozyten, was in einer Expansion autoreaktiver B- und Plasmazellen resultiert. Diese produzieren schließlich Antikörper gegen körpereigene nukleäre Strukturen. In der Niere kommt es nun durch die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen in der glomerulären Basalmembran zu einer chronischen Inflammation und so zur Zerstörung und bindegewebigen Umwandlung dieser Strukturen (Yung et al. 2017). Des Weiteren können die Antikörper auch direkt an verschiedene Antigene wie Nukleosomen, Annexin II oder dsDNA binden und so eine Immunreaktion im Bereich der Basalmembran des Glomerulums und der mesangialen Matrix hervorrufen (Lech und Anders 2013). Zudem werden über die Immunkomplexe noch andere Prozesse angestoßen: Zum einen werden die IK durch Fc-Rezeptoren erkannt und führen so zur Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems, an dessen Ende eine Lyse von Zellen durch die C5b-abhängige Bildung des membrane attack complex steht (Rullo und Tsao 2013). Zum anderen triggern die Immunkomplexe eine IFN α -abhängige Entzündungsreaktion, indem sie von pattern recognition Rezeptoren erkannt werden, die eigentlich PAMPs (pathogen

associated molecular patterns) auf Bakterien oder Viren erkennen sollen (Lorenz et al. 2014). Auf diese Weise entstehen eine Glomerulonephritis und interstitielle Veränderungen.

Klinisch imponiert bei den Betroffenen zu 94% eine Proteinurie, die oft auch schon zu Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden kann, jedoch im weiteren Verlauf noch deutlich häufiger auftritt (Tomczyk-Socha et al. 2018). Im Rahmen dieses Eiweißverlustes kann ein nephrotisches Syndrom entstehen: Darunter versteht man einen Symptomkomplex bestehend aus einer Proteinurie $> 3,5$ g/d, einem erniedrigtem Serum-Protein (< 60 g/l), einer Hyperlipoproteinämie und peripheren Ödemen, die durch die geringe Osmolarität des Blutes entstehen (Levy und Kamphuis 2012). Des Weiteren kommt es im Rahmen der Glomerulonephritis zu einer glomerulären Hämaturie mit granulierten Zylindern oder Akanthozyten, die auch als akutes nephritisches Syndrom ablaufen kann und oft eine rasche Progredienz zeigt. Durch die fortschreitende Zerstörung und Fibrosierung des Gewebes kann sich im Verlauf eine renoparenchymatöse Hypertonie ausbilden (Amberger 2016). Ursächlich hierfür ist eine gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht: Durch die erhöhten arteriellen Druckwerte wird die ohnehin schon akzelerierte Arteriosklerose noch verstärkt, was wiederum in einer Schädigung der Nieren resultiert. Als Endstadium dieser Prozesse kommt es zur Ausbildung einer Niereninsuffizienz mit sinkender GFR und steigenden Retentionswerten. Durch die vielfältigen Funktionen der Niere bilden sich weitere Symptome wie Störungen der Blutbildung, eine Dysregulation des Säure-Base- und Wasser-Elektrolythaushalts, hypertensive Entgleisungen und weitere damit assoziierte Krankheitsbilder aus.

Zur Diagnosesicherung erfolgt eine perkutane Biopsie mit anschließender histologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung. Die EULAR empfiehlt eine solche Biopsie bei einer Proteinurie $> 0,5$ g/d, dem Nachweis von zellulären Zylindern, Akanthozyten im Urin oder einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion (Fischer-Betz und Schneider 2015). Neben der bloßen Sicherung der Diagnose erfolgt anhand des Befundes eine Einteilung der Nephritis in verschiedene Gruppen entsprechend der ISN/RPS-Klassifikation: Bei Klasse I sind die Glomerula noch normal. Lediglich in der Immunfluoreszenz lassen sich Ablagerungen von Immunkomplexen im Mesangium erkennen. In Klasse II ist nun schon eine Hyperzellularität im Glomerulum und eine Ausdehnung der mesangialen Matrix zu erkennen (Bomback und Appel 2010). Bei Klasse III spricht man von einer fokalen LN, bei der aktiv proliferierende von chronisch sklerosierten Läsionen unterschieden werden müssen. Während bei Klasse III weniger als die Hälfte der Glomerula betroffen sind, sind es in Klasse

IV mehr als 50%. Zudem treten hier diffuse subendotheliale Immunkomplexe auf. Hier kann dann noch zwischen segmentalen und globalen Befall unterschieden werden, in Abhängigkeit davon ob mehr oder weniger als die Hälfte des Glomerulums betroffen ist. Bei Klasse V spricht man von einer membranösen GN, die sich durch subepitheliale Immunkomplexe und eine fortgeschrittene Sklerose auszeichnet (Amberger 2016). Als Endzustand kann noch Klasse VI auftreten, bei der mehr als 90% der Glomerula sklerosiert sind und keine Funktionalität mehr aufweisen. Eine Übersicht über die Klassen gibt Tabelle 1.3 (Bomback und Appel 2010).

Klasse	Definition
I	Minimale mesangiale LN Normaler Glomerula in der Lichtmikroskopie, aber mesangiale Immunablagerungen in der Immunfluoreszenz
II	Mesangial proliferative LN Mesangiale Hyperzellularität mit Immunablagerungen
III	Fokale LN III (A): nur aktive Läsionen: fokal proliferative LN III (B): aktive und chronische Läsionen: fokal proliferative und sklerosierende LN III (C): chronisch inaktive Läsionen mit glomerulären Narben: fokal sklerosierende LN
IV	Diffuse LN IV-S (A) oder IV-G (A): nur aktive Läsionen: diffus segmental (S) oder global (G) proliferative LN IV-S (A/C) oder IV-G (A/C): aktive und chronische Läsionen: diffus segmental oder global proliferative und sklerosierende LN IV-S (C) oder IV-G (C): inaktive Läsionen mit glomerulären Narben: diffus segmental oder global sklerosierende LN
V	Membranöse LN
VI	Fortgeschrittene sklerosierende LN ≥ 90% der Glomerula sind sklerosiert und ohne Restaktivität

Tab. 1.3 Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPS

Entscheidend sind hierbei die deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Prognose zwischen den Klassen I und II sowie den Klassen III und IV. Neben der Zuteilung zu den verschiedenen Klassen werden auch Aktivitäts- und Chronizitätsindices bestimmt, um das Ausmaß der Entzündungsreaktion festzustellen und irreversible Schädigungen zu detektieren. Zudem müssen andere mögliche Differentialdiagnosen wie eine diabetische Nierenschädigung oder eine Amyloidose ausgeschlossen werden, die natürlich andere therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen würden (Oelzner und Wolf 2014). Nach der Einteilung in dieser Klassifikation erfolgt die weitere Therapieplanung im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung.

1.3 Therapie des SLE

Das mannigfaltige klinische Bild mit variablen Manifestationen und Schweregraden erfordert von den behandelnden Ärzten eine differenzierte Betrachtung des Patienten mit all seinen weiteren Komorbiditäten, um die bestmögliche individuelle Behandlung für jeden Betroffenen zu ermöglichen. Da dies ein sehr komplexes Unterfangen ist, gibt es Empfehlungen von verschiedenen Organisationen wie der EULAR, dem ACR oder der ERA-EDTA (Bertsias et al. 2012). Die Therapie des SLE beruht im Wesentlichen auf 3 Säulen: Zum einen sollte jeder Patient unabhängig von Krankheitsstadium mit Antimalariamitteln behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Der zweite Pfeiler ist die immunsuppressive Therapie mit verschiedenen Pharmaka wie Glukokortikoiden, Zytostatika oder Biologicals, die abhängig von der Krankheitsschwere eingesetzt werden. Zuletzt ist auch eine umfassende Supportivtherapie nötig, um sowohl Komorbiditäten zu behandeln als auch mögliche Nebenwirkungen der Therapie abzumildern.

Antimalariamittel wurden früher vor allem zur Therapie von Haut- und Gelenkmanifestationen eingesetzt. In den letzten Jahren wurden aber im Rahmen vieler Studien weitere positive Effekte nachgewiesen. So wurde gezeigt, dass Hydroxychloroquin die Krankheitsaktivität vermindern und so Organschäden verhindern kann (Fischer-Betz und Schneider 2015). Zudem ließen sich eine Reduktion der Blutfette und ein geringeres Thromboserisiko nachweisen. Dies ist vor allem in Anbetracht der Glukokortikoidtherapie ein wichtiger Faktor. Bei langfristiger Einnahme müssen jedoch regelmäßig ophtalmologische Kontrollen erfolgen, da es in seltenen Fällen zu einer toxischen Retinopathie und Hornhauttrübung durch Chloroquineinlagerungen kommen kann.

Eine immunsuppressive Therapie ist in der Regel nötig, sobald es zu viszerale Manifestationen kommt oder dadurch Schübe abgemildert werden sollen. Goldstandard hierfür ist der Einsatz von Glukokortikoiden. Im akuten Schub werden Prednisolondosen von 20-100 mg/d, in schweren Fällen auch Stoßtherapien mit höheren Dosierungen über mehrere Tage eingesetzt. Zwischen den Schüben sollte die Kortisondosis möglichst frühzeitig reduziert werden, um Nebenwirkungen, wie eine akzelerierte Arteriosklerose oder metabolische Störungen zu vermeiden. Das Minimalziel ist es die Steroiddosis auf < 7,5 mg/d zu senken, im Optimalfall sogar komplett abzusetzen (Amberger 2016). Ist dies aufgrund der Krankheitsschwere oder Persistenz der Symptome nicht möglich, ist eine weitergehende immunsuppressive Therapie erforderlich. Für diese Indikation ist in Deutschland nur

Azathioprin zugelassen, jedoch wird auch der off-label Gebrauch von MMF, Methotrexat oder Ciclosporin A empfohlen (Fischer-Betz und Schneider 2015). Bei besonders schweren Verläufen ist dann eine Therapie mit Cyclophosphamid das Mittel der Wahl. Sollte auch diese Option frustan verlaufen, bleibt als Alternative der Einsatz von Biologicals, wobei die Meisten für diese Indikation nicht zugelassen sind. Eine Ausnahme bildet der monoklonale Antikörper Belimumab, der über die Blockade des Lymphozytenmitogens BLyS die Aktivität autoraktiver B-Zellen vermindert und seit 2011 für klinisch und serologisch aktiven SLE trotz individuell angepasster Standardtherapie zugelassen ist (Bomback und Appel 2010). In einigen Fallserien konnte für Rituximab, welches an CD20 auf B-Zellen bindet und zur Lyse dieser Zellen führt, eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch auch ein problematisches Nebenwirkungsspektrum. In der klinischen Prüfung befinden sich weitere Substanzen, die in die spezifische Pathogenese des SLE eingreifen: Atacicept ist ein Fusionsprotein, welches APRIL und BlyS bindet und somit die Reifung, Entwicklung und das Überleben von B-Zellen limitiert (Amberger 2016). Weitere neue therapeutische Optionen sind die Hemmung von IL-12/IL-23 durch Ustekinumab, die Blockade des Typ I Interferon-Rezeptors durch Anifrolumab, rekombinantes IL-2 oder JAK-Inhibitoren (Davis und Reimold 2017). Diese Vielzahl an Wirkstoffen, die in Studien getestet werden, zeigt, dass bisher keine Substanz den anderen deutlich überlegen ist und in diesem Bereich noch viel Forschungsarbeit nötig ist, um die optimale Therapie für die Patienten zu finden.

Die Therapie der Lupusnephritis ist am besten durch klinische Studien untersucht und richtet sich neben den histologischen Befunden nach dem Ausmaß der Proteinurie, extrarenalen Manifestationen und bestimmten prognostischen Faktoren. Bei Klasse I ist eine immunsuppressive Therapie nur angezeigt, wenn es extrarenale Manifestationen nötig machen (Amberger 2016). Bei Klasse II erfolgt ab einer Proteinurie > 3 g/d eine Therapie mit Glukokortikoiden oder alternativ Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A oder Tacrolimus (Amberger 2016). Bei den Klassen III-V kommt ein zweiteiliges Therapieregime zum Einsatz. Dabei wird versucht im Rahmen einer Induktionstherapie durch eine starke Immunsuppression für mehrere Monate eine Remission zu erreichen. Diese Phase wird gefolgt von einer mehreren Jahre andauernden Erhaltungstherapie. Vor allem die Induktionstherapie wurde in den vergangenen Jahren stark modifiziert: War früher eine Hochdosis-Cyclophosphamidtherapie ($0,75-1 \text{ mg/m}^2$ i.v. alle 4 Wochen über 6 Monate + 1 mg/kg Prednisolon initial) der Goldstandard, hat sich nun eine low-dose-Cyclophosphamidtherapie (500 mg alle 2 Wochen für 3 Monate + 3 d Metyhlprednisolon $500-750 \text{ mg/d}$, gefolgt von $0,5 \text{ mg/kg/d}$ Prednisolon) durchgesetzt (Houssiau et al. 2010b). In

vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Effektivität beider Varianten gleichwertig ist: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Remissionraten, Rezidive, Anstieg des Serum-Kreatinins, dem Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz und der allgemeinen Mortalität (Bomback und Appel 2010). Im Vergleich zur Hochdosistherapie traten aber deutlich weniger unerwünschte Wirkungen wie schwere Infektionen, irreversible Amenorrhöen oder ein erhöhtes Malignomrisiko auf (Levy und Kamphuis 2012). Als Alternative zu Cyclophosphamid kann auch off-label MMF zur Induktion eingesetzt werden und zeigt vergleichbare Effekte, wobei unter MMF eine Niereninsuffizienz und eine Alopezie signifikant seltener auftraten (Henderson et al. 2012). Diese Verwendung wurde auch vom gemeinsamen Bundesausschuss in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie bestätigt: Patienten mit einer LN Klasse III/IV sollen MMF alternativ zu Cyclophosphamid in der Induktionstherapie erhalten dürfen. Bei Klasse V wird es sogar als erste Wahl empfohlen. Des Weiteren stellt auch Rituximab eine therapeutische Option dar, wobei als add on in der kontrollierten Studie kein zusätzlicher Nutzen festgestellt werden konnte (Rovin et al. 2012). Dagegen zeigten sich aber in Fallserien bei refraktären Verläufen Ansprechraten von 67-87% (Weidenbusch et al. 2013). Zudem ist anzumerken, dass auf Basis einer Therapie mit Rituximab eine steroidarme Induktion möglich ist (2x1000 mg RTX + 500 mg Methylprednisolon an d1 und d15 in Kombination mit MMF und ACE- oder AT1-Inhibitoren in tolerierter Höchstdosis) (Condon et al. 2013). Sprechen die Patienten schlecht auf die Induktionstherapie an oder ist nach einem Jahr eine PU > 0,8-1,0 g/d nachweisbar, sollte eine Rebiopsie erfolgen, um aktive von fibrotischen Läsionen zu unterscheiden (Fanouriakis et al. 2019). Wird hierbei eine aktive Nephritis nachgewiesen, sollte die alternative Erstlinientherapie (MMF oder Cyclophosphamid) zur Reinduktion verwendet werden. Bleiben mehr als eine der first line Induktionsregime ohne Erfolg, sollte die Verwendung von Rituximab, i.v.-Immunglobulinen oder Calcineurininhibitoren erwogen werden (Radhakrishnan und Cattran 2012). Für die Erhaltungstherapie stehen mit Azathioprin und MMF zwei gleichwertige Alternativen zur Verfügung, die in Kombination mit low-dose Prednisolon (< 7,5 mg/d) für mindestens 3 Jahre gegeben werden sollen (Bomback und Appel 2010). Beide Präparate unterscheiden sich nicht signifikant im Bezug auf Rezidive, Mortalität und dem Auftreten einer Niereninsuffizienz, wobei MMF deutlich seltener wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste (Houssiau et al. 2010a). Bei Klasse VI ist durch die irreversible Schädigung der Glomeruli durch eine medikamentöse Therapie keine Verbesserung mehr zu erwarten. Prognostisch günstig sind Klasse I und II nach ISN/RPS und eine Halbierung der Proteinurie innerhalb der ersten 3 Monate. Ungünstig sind vor allem die

proliferativen Klassen III und IV, ein initial erhöhtes Serum-Kreatinin, ein nephrotisches Syndrom, bestehende renale Hypertonie, ein erniedrigtes C3 oder ein hoher Aktivitäts- und Chronozitätsindex (Amberger 2016). In den vergangenen Jahren wurden durch die neuen Therapieregime deutlich Fortschritte erreicht, die Inzidenz einer im Verlauf auftretenden Niereninsuffizienz beträgt jedoch immer noch 10-20% (Levy und Kamphuis 2012).

Analog zur Therapie der Lupusnephritis können auch die anderen Organmanifestationen immunsuppressiv behandelt werden. Die Serositiden von Perikard und Pleura können meist durch Gabe von HCQ, Glukokortikoiden und konventionellen Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat therapiert werden. Zudem stellen auch Calcineurininhibitoren oder MMF therapeutische Optionen dar; bei refraktären Verläufen zudem Belimumab (Fanouriakis et al. 2019). Muskel- und Gelenkbeschwerden werden mit HCQ und Glukokortikoiden per os oder intramuskulär behandelt. Bei refraktären Verläufen ist auch eine Gabe von Azathioprin oder Methotrexat gerechtfertigt. Tritt im Zuge einer pulmonalen Beteiligung ein pulmonaler Hypertonus auf, kann mittels Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil) oder Prostazyklinen therapiert werden (Fischer-Betz und Schneider 2015). Bei Nachweis eines Anti-PL-Syndroms oder einer Libman-Sacks-Endokarditis ist eine Antikoagulation mit ASS, NMH oder anderen oralen Antikoagulantien nötig.

Die Hautmanifestationen des SLE können meist topisch mit kortisonhaltigen Cremes, Retinoiden oder lokal aufgetragenen Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus behandelt werden (Amberger 2016). Systemisch können bei schweren Verläufen neben Antimalariamitteln, die oben genannten Immunsuppressiva, Retinoide, Dapson, Clofazimin oder auch Thalidomid sowie Biologicals bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden (Sticherling et al. 2008).

Eine wichtige Säule stellen Allgemeinmaßnahme und die supportive Therapie dar. Diese lassen sich unter dem „SASKIA“-Schema zusammenfassen. Dabei steht am Beginn einer Therapie die Verordnung von Antimalariamitteln als Basismaßnahme bei allen Patienten. Des Weiteren sollen die Betroffenen unnötige Sonnenexposition vermeiden und UV-protektive Cremes verwenden. Vor allem durch die oft langfristige Therapie mit Glukokortikoiden steigt das Risiko für Osteoporose stark an. Dem soll durch Einnahme von Calcium und Vitamin-D3-Präparaten entgegengewirkt werden (Bertsias et al. 2012). Zudem kann es durch die Kortisontherapie zu metabolischen Problemen und einem erhöhten Arterioskleroserisiko kommen, was primär durch eine Veränderung des Lebensstils kompensiert werden soll. Hier

stehen eine Normalisierung des Körpergewichts, körperliches Training sowie eine gesunde Ernährung im Mittelpunkt. Im Verlauf ist jedoch häufig der Einsatz von Statinen oder Antihypertensiva erforderlich (Amberger 2016).

Da sowohl durch die Krankheit an sich als auch durch die immunsuppressive Therapie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten gegeben ist, ist ein kompletter Impfschutz dringend zu empfehlen, wobei unter Immunsuppression keine Lebendimpfstoffe eingesetzt werden sollen. Bei sekundären Infektionen ist auch oft eine intravenöse Antibiotikagabe notwendig (Levy und Kamphuis 2012). Im Hinblick auf diese oft schwerwiegenden infektiösen Komplikationen muss bei der Auswahl der Therapie immer eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden.

Zur Nephroprotektion und bei arterieller Hypertonie werden ACE-oder AT1-Rezeptor-Antagonisten empfohlen (Tunnicliffe et al. 2015).

Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie des SLE in der Schwangerschaft dar. In dieser Situation ist der Einsatz von Antimalariamitteln, Kortikoiden, Azathioprin, Calcineurininhibitoren und ASS möglich. Nicht empfohlen werden hingegen Cyclophosphamid, MMF, Methotrexat und ACE-Hemmer/AT2-Rezeptorblocker. Zu den Biologicals gibt es noch keine belastbaren Daten (Tunnicliffe et al. 2015). Trotz dieser Therapien bleibt jede Schwangerschaft unter Lupus eine Risikoschwangerschaft und auch das Risiko von Schüben ist während der Gravidität erhöht. Eine relativ seltene Komplikation ist der neonatale Lupus, der vor allem bei Anti-Ro- oder Anti-La-Antikörpern der Mutter auftritt und als kongenitaler AV-Block imponiert, welcher durch Implantation eines Schrittmachers therapiert wird (Amberger 2016). Dieser kann schon pränatal sonographisch diagnostiziert werden, weshalb entsprechende Untersuchungen ab der 16. Schwangerschaftswoche erfolgen sollten. Die Gabe von HCQ kann die Häufigkeit eines AV-Blocks reduzieren (Izmirly et al. 2012)

Durch all diese therapeutischen Maßnahmen liegt die 10-Jahres Überlebensrate bei über 90%, wobei die Mortalität bei late-onset-Patienten deutlich höher ist als bei jüngeren Betroffenen (Feng et al. 2014). Entscheidend für die Prognose sind vor allem die Manifestationen im Bereich der Nieren und des ZNS. Die Haupttodesursache stellen in den ersten Jahren Infektionen dar. Danach treten durch die akzelerierte Arteriosklerose kardiovaskuläre Krankheiten in den Vordergrund und im Verlauf dann die führenden Organmanifestationen (Fischer-Betz und Schneider 2015).

2. Ziel der Arbeit

Der systemische Lupus erythematoses ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die mit einem sehr variablen klinischen Bild einhergeht und sich sowohl in Bezug auf die Krankheitsschwere als auch auf die Manifestation in verschiedenen Organsystemen heterogen darstellt. Die häufigste und prognostisch bedeutsamste Organbeteiligung ist dabei die Lupusnephritis. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von 105 Männern und Frauen, bei denen eine renale Manifestation festgestellt wurde und die im Folgenden an der Universitätsklinik Jena behandelt wurden, retrospektiv betrachtet. Besonders ist dabei, dass es sich um eine heterogene Stichprobe mit sehr langer Beobachtungsdauer handelt, in der Patienten aller Altersstufen, Krankheitsstadien und Erkrankungsdauern einbezogen wurden. So reichen bei einigen Patienten die beobachteten Daten bis in die 1980er Jahre zurück, während auch Fälle betrachtet wurden, bei denen die Erkrankung erst in den letzten Jahren aufgetreten ist und die zum Zeitpunkt der Analyse gerade in die Phase der Remissionserhaltung eingetreten sind. Von dieser Kohorte wurden über 100 Parameter erhoben, die allgemeine demographische Daten, histologische Befunde, laborchemische Analysen von hämatologischen und immunologischen Markern, eine Analyse von Urinproben und klinischen Manifestationen beinhalten. Diese Daten wurden initial, nach Remissionsinduktion und zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Klinik bestimmt, wodurch sich ein umfassendes Bild vom Verlauf der Erkrankung beim jeweiligen Patienten darstellt. Auf Basis dieser Befunde wurden im Folgenden verschiedene Scores wie SLEDAI und SLICC bestimmt, die die Krankheitsaktivität und Organschädigungen widerspiegeln, berechnet. Zudem wurde anhand der EULAR- und ECS-Remissionskriterien bestimmt, ob sich die Betroffenen in renaler Remission befinden. Analog wurde dies durch die Kriterien für eine low-activity-disease für das Gesamtbild der Erkrankung durchgeführt. Dies ist ein weiteres Herausstellungsmerkmal dieser Arbeit. Bisher gibt es keine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition einer Remission. In dieser Arbeit wurde die Beurteilung des Outcomes auf Basis von zwei standardisierten Kriterien bezüglich der renalen Funktion vorgenommen, welche unlängst entwickelt wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden dann sowohl untereinander als auch in Bezug auf die allgemeine Krankheitsaktivität des SLE verglichen. Durch die Betrachtung verschiedener Scores, die das Outcome der Patienten sowohl in Bezug auf die Grunderkrankung als auch auf die Lupusnephritis als wichtigste Organmanifestation widerspiegeln, wird ein sehr differenzierter Blick auf den

Gesundheitszustand der Betroffenen möglich. Dies erlaubt wiederum valide Aussagen zu treffen und Handlungsempfehlung auszusprechen.

Mit Hilfe von verschiedenen statistischen Betrachtungen wurde analysiert, welche Parameter und Befunde prognostische Bedeutung für das Erreichen einer Remission haben. Auf Basis dieser Differenzierung entscheidender Parameter von denen, die keine solchen Aussagen zulassen, ist es möglich bei der Betrachtung von Patienten den Fokus auf diese Marker zu legen. Dies bietet den Vorteil, dass man seine Therapiestrategie anhand von wenigen Faktoren ableiten kann. Dies ist vor allem bei einer so heterogenen Erkrankung wie dem SLE eine große Hilfe, da dieser Veränderungen in nahezu allen Organsystemen und abgenommenen Parametern zur Folge haben kann, von denen sehr viele unspezifisch und für die langfristige Prognose nicht entscheidend sind. Neben der deutlichen Reduktion des Arbeitsaufwandes für die behandelnden Ärzte und niedrigeren Kosten für die Kliniken, kommt dieses Management auch den Patienten zugute, da die oft nebenwirkungsreiche immunsuppressive Therapie nur eingesetzt und eskaliert werden muss, wenn es spezifische Befunde anzeigen. So kann eine Übertherapie und dadurch viele Komplikationen vermieden werden, sollte es auf Grund der Befunde nötig sein aber auch schnell und adäquat reagiert werden.

3.Methodik

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 105 Patienten, die an einer Lupusnephritis erkrankt sind, retrospektiv untersucht. Die Kohorte enthielt 23 Männer (21,9%) und 82 Frauen (78,1%), was einem Verhältnis von ca. 1:3,5 entspricht. Diese Verteilung spiegelt somit nicht die Erkrankungshäufigkeit in der Bevölkerung wieder, bei der Frauen ca. 9-mal häufiger betroffen sind. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass alle Daten von Patienten stammen, die an einem Universitätsklinikum behandelt wurden. In solchen Einrichtungen der Maximalversorgung werden vermehrt schwere Fälle therapiert. Wie bei fast allen Autoimmunerkrankungen sind Männer zwar seltener betroffen, zeigen aber im Rahmen der Erkrankung dann meist die schwereren Verläufe.

Das mittlere Alter lag bei $35,42 \pm 16,3$ Jahren für die Erstdiagnose des SLE und bei $37,19 \pm 16,5$ Jahren für die Manifestation der Lupusnephritis, wobei die jüngste Patientin 9 Jahre alt war und die älteste 75. Bei 73,3% der Patienten wurde die Erkrankung im Alter zwischen 15 und 49 Jahren diagnostiziert. Ein early onset mit Erstdiagnose < 15 Jahren war bei 5,9% der Patienten zu verzeichnen, ein late onset nach dem 50. Lebensjahr bei 20,8% (Tomczyk-Socha et al. 2018). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Patienten im Schnitt $51,42 \pm 16,1$ Jahre alt und waren seit $15,5 \pm 9,6$ Jahren am systemischen Lupus erythematoses erkrankt.

Bei histologischer Aufarbeitung einer bioptisch gesicherten Nierengewebsprobe wurden die Klasse der Lupusnephritis anhand der ISN/RPS-Klassifikation und auch der Aktivitäts- und Chronizitätsindex bestimmt. Hierbei fanden sich alle 6 Klassen, wobei 85,8% den Klassen II bis IV zugeordnet werden konnten. Klasse I trat in unserer Kohorte in 3 Fällen (3,5%) auf, Klasse II in 25 Fällen (29,8%), Klasse III in 32 Fällen (38,1%), Klasse IV in 15 Fällen (17,9%), Klasse V in 8 Fällen (9,5%) und Klasse VI in 1 Fall (1,2%). Mischbilder zwischen Klasse V und anderen Klassen wurden Klasse V zugeordnet, da diese Klasse sonst kaum repräsentiert gewesen wäre. Nun kann noch zwischen den prognostisch günstigen Klassen I und II, sowie den Klassen III - VI unterschieden werden, die mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen. Laut histopathologischer Definition gelten die Klassen III und IV als proliferative Formen der LN, die mit den schwersten Verläufen assoziiert sind. Diese Klassen konnten bei 56,0% der Patienten festgestellt werden. Bei 21 Patienten konnte keine Dokumentation einer histologischen Untersuchung gefunden werden. Dies liegt zum Teil an

den oft schon lange zurückliegenden Krankheitsverläufen, aber auch an daran, dass eine Nierenbiopsie aufgrund von Kontraindikationen oder Ablehnung von Seiten der Patienten nicht durchgeführt wurde.

Der mittlere Aktivitätsindex betrug $8,3 \pm 5,6$, der Chronizitätsindex lag im Mittel bei einem Wert von $1,4 \pm 1,2$. Die Deskriptoren beider Indizes zeigt Tabelle 3.1 (Stokes et al. 2017).

Aktive Läsionen	Punkte	Chronische Veränderungen	Punkte
proliferative Vorgänge	0-3	sklerosierte Glomerula	0-3
fibrinoide Nekrosen	0-6	fibröse Halbmonde	0-3
hyaline Thromben oder subendotheliale Ablagerungen	0-3	tubuläre Atrophie	0-3
extrakapilläre Proliferation	0-6	interstitielle Fibrose	0-3
Leukozyteninfiltration	0-3		
mononukleäre tubulointerstitielle Infiltrate	0-3		
Aktivitätsindex	0-24	Chronizitätsindex	0-12

Tab. 3.1 Deskriptoren der histologischen Indizes

Eine Niereninsuffizienz mit einer GFR < 15 ml/min wurde initial bei 2 Patienten (1,9%) nach RI bei 3 Patienten (2,9%) und zum Endzeitpunkt bei 1 Patienten (1,0%) festgestellt. Eine Verdopplung des Serumkreatinins wurde bis zum Zeitpunkt nach RI bei 5 Patienten (4,9%) nachgewiesen. Betrachtet man den Verlauf bis zur letzten Vorstellung war dies bei 7 Patienten (6,7%) der Fall.

Zu Erkrankungsbeginn wurde auch erfasst, welche anderen Organsysteme neben der renalen Manifestation betroffen waren. Ein Befall des ZNS mit mehr oder weniger schwerwiegenden Krankheitsbildern trat bei 28 Patienten (26,7%) auf. Eine Entzündung der serösen Häute ließ sich bei 43 Betroffenen (41,0%) nachweisen, wobei Perikarditis (25,0%) und Pleuritis (26,9%) ungefähr gleich oft auftraten. In 12 Fällen (11,4%) traten im Rahmen einer Polyserositis beide Manifestationen auf.

Deutlich häufiger als an diesen viszerale Manifestationen litten die Patienten unter einer Beteiligung des muskuloskelettalen Systems und der Haut. Eine Arthritis, die beim SLE typischerweise nicht destruierend verläuft, wurde bei 70 Patienten (66,7%) gefunden. Eine Hautbeteiligung, die sich sehr variabel präsentieren kann, in 62 Fällen (59,0%).

In der Analyse der immunologischen Parameter ließen sich bei 81 Patienten (79,4%) initial pathologisch erhöhte Antikörper gegen dsDNA finden. Eine erniedrigte Konzentration der Komplementfaktoren konnte initial bei 65 (71,4%) Betroffenen festgestellt werden. Phospholipidantikörper waren bei 16 Patienten (15,2%) nachweisbar, wobei sich in dieser retrospektiven Betrachtung nicht sagen lässt, ob bei den übrigen Patienten die Analyse negativ ausfiel oder bei fehlenden Symptomen nicht darauf getestet wurde. Zudem wiesen 6 Patienten Sm-AK, 9 Patienten RNP-AK, 15 Patienten SS-A(Ro)-AK, 10 Patienten SS-B(La)-AK. Die Aussagekraft dieser letzteren Werte ist jedoch relativ gering, da vor allem bei den älteren Datensätzen, die bis in die 1980er Jahre zurückgehen, zumeist diese Marker nicht bestimmt wurden und die Werte nur bei ca. einem Drittel der Patienten vorliegen.

Des Weiteren wurde in unserer Kohorte analysiert, welche Therapieregime eingesetzt wurden. Für die Remissionsinduktion wurde bei 72 Patienten (68,6%) Cyclophosphamid verwendet. Hierbei wurde in 25 Fällen (23,8%) mit einer Hochdosis-Cyclophosphamidtherapie begonnen, wobei dies vor allem in den Fällen eingesetzt wurde, bei denen der Erkrankungsbeginn schon länger zurückliegt. 47 Patienten (44,8%) erhielten im Einklang zu heutigen Standards eine low-dose Therapie. Deutlich seltener als Cyclophosphamid wurden auch andere Pharmaka zur Induktionstherapie eingesetzt: 5 Patienten (4,8%) erhielten MMF, 19 Patienten (18,1%) Azathioprin, 2 Patienten (1,9%) Ciclosporin und 7 (6,7%) wurden, ohne weitere Immunsuppressiva, nur mit Glukokortikoiden behandelt. 17 Patienten (16,8%) sprachen ungenügend auf die Therapie an oder zeigten ein renales Rezidiv, weshalb eine Reinduktion durchgeführt werden musste. Diese Patienten waren signifikant häufiger männlich ($p=0,034$), zeigten initial höhere Kreatininwerte ($p=0,004$) und eine niedrigere CH50 ($p=0,042$) sowie eine höhere PU nach Remissionsinduktion ($p=0,032$) und eine höhere PU ($p<0,001$) und PKR ($p=0,003$) zum Endzeitpunkt.

Die Erhaltungstherapie wurde bei 61 Patienten (58,1%) mit Azathioprin begonnen. MMF kam in 41 Fällen (39,0%) zum Einsatz. 2 Patienten (1,9%) erhielten den monoklonalen Antikörper Belimumab. Die übrigen Patienten wurden nur mit Prednisolon oder HCQ geführt. Im Verlauf musste die Erhaltungstherapie bei ungefähr einem Drittel der Patienten umgestellt werden. Azathioprin musste häufiger wegen Nebenwirkungen oder steigender Krankheitsaktivität abgesetzt werden und wurde zuletzt nur noch bei 33,3% eingesetzt. Der relative Anteil von MMF stieg auf 54,3%. Die übrigen Patienten wurden mit Kortikosteroiden oder HCQ weitergeführt. Zum Zeitpunkt der letzten Visite betrug die Dosis der täglichen Glukokortikoide im Schnitt $4,5 \pm 5,9$ mg/d Prednisolon. Antimalariamittel als Basistherapie

erhielten 43 Patienten (41,0%). Neben der immunsuppressiven Therapie wurde auch analysiert, welche supportiven Medikamente die Patienten einnahmen. ACE-Hemmer wurden bei 45 Patienten (42,9%) eingesetzt, AT1-Rezeptorblocker in 21 Fällen (20,0%) und Statine in 33 Fällen (31,7%).

Eine Zusammenschau der wichtigsten Daten gibt Tabelle 3.2:

Geschlecht	Alter ED	Alter LN	Proliferative LN	Aktivitätsindex
78,1 % weiblich	35,4 ± 16,3	37,1 ± 16,5	56,0 %	8,3 ± 5,6
Chronizitätsindex	ZNS-Beteiligung	Serositis	Arthritis	Hautbeteiligung
1,4 ± 1,2	26,7 %	41,0 %	66,7 %	59,0 %
Remissionsinduktion	Reinduktion	Erhaltung früh	Erhaltung spät	HCQ
68,8 % Cyclophosphamid	16,8%	58,1 % Azathioprin	54,3 % MMF	41,0 %
ACE-Hemmer	AT1-Antagonist	Statin	Prednisolon-Dosis	terminale NI
42,9%	20,0 %	31,7 %	4,5 ± 5,9 mg/d	2,9%

Tab. 3.2. Charakteristika des Patientenkollektivs

3.2 Laborwerte

Der SLE führt zu Veränderungen bei vielen Parametern, die laborchemisch analysiert werden können. Aus diesem Grund wurde ein breites Spektrum von Werten abgenommen, da analog zum variablen klinischen Bild die Laborbefunde zwischen den Patienten stark divergieren.

Als allgemeine Entzündungsparameter wurden die BSG und das CrP abgenommen. Diese sind zwar unspezifisch, korrelieren aber vor allem im Fall der BSG mit der Krankheitsaktivität. Außerdem weisen sie auf andere inflammatorische Vorgänge hin. Da es im Rahmen des SLE auch zu einer Störung aller 3 Reihen der Hämatopoese kommt, wurden einige hämatologische Werte analysiert. Hierbei wurden der Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Anzahl von Leukozyten sowie Thrombozyten bestimmt. Da in unserer Kohorte alle Patienten eine renale Beteiligung aufwiesen, standen natürlich die Nierenwerte im Zentrum der Datenerhebung. Um die Nierenfunktion zu monitoren wurden die GFR und das Serumkreatinin bestimmt. Bei der Analyse des Urins wurden die Proteinurie im 24-Stunden-Sammelurin, die Protein-Kreatinin-Ratio, das Ausmaß einer Hämaturie oder Pyurie und die Morphologie der enthaltenen Erythrozyten bestimmt.

Zudem wurden neben den oben genannten Antikörpern weitere immunologische Befunde erhoben. Hier wurde die Höhe des ANA-Titers, die Konzentration von dsDNA-AK sowie die Werte der Komplementfaktoren C3 und C4 und die CH50 bestimmt.

Alle aufgeführten Werte wurden sowohl zu Beginn der Remissionsinduktion als auch bei der letzten Vorstellung in der Klinik bestimmt. Nach der Phase der Remissionsinduktion wurden zudem erneut das Ausmaß der Proteinurie, die Protein-Kreatinin-Ratio, das Serumkreatinin, die GFR, die Konzentration an dsDNA-AK sowie die Konzentration von C3 und C4 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Differenz zur initialen Proteinurie berechnet, da ein schneller Abfall der Eiweißausscheidung eine günstige Prognose bedeutet (Fung et al 2017).

In Tabelle 3.3 sind Referenzwerte und Labormethoden der erhobenen Parameter dargestellt:

Laborwert	Referenzbereich	Methode
BSG	7 - 12 mm/h	Sarstedt SEDIPLUS® S2000, SEDIPLUS® S100 und Senkungsständer Sedivette® Umrechnung in BSG nach Westergreen
CRP	< 7,5 mg/l	Abbott Architect ci16200 – Abbott CRP Vario
Hämatokrit	w: 0,35 - 0,45 m: 0,36 - 0,48	Sysmex XE-5000 / XS-800
Hämoglobin	w: 7,6 - 9,5 mmol/l m: 8,7 - 10,9 mmol/l	Sysmex XE-5000 / XS-800
Leukozyten	4,4 - 11,3 Gpt/l	Sysmex XE-5000 / XS-800
Thrombozyten	150 - 360 Gpt/l	Sysmex XE-5000 / XS-800
GFR	> 90 ml/min	CKD-EPI
Serum-Kreatin	w: 58 - 96 µmol/l; m: 54 - 127 µmol/l	Abbott Architect ci16200 – Abbott Creatinine
Proteinurie in 24h-SU	< 135 mg/24h	Abbott Architect ci8200 – Abbott Urine/CSF Protein
Protein-Kreatinin-Ratio	< 11,3 mg/mmol	Berechnung
Hämaturie	< 17 /µl	Urinsediment - IRIS iQ Sprint 200 (Durchflussmikroskopie)
Pyurie	< 28 /µl	Urinsediment - IRIS iQ Sprint 200 (Durchflussmikroskopie)
ANA	< 1:80	Biorad ANA iIFT
dsDNA	0 - 20 IU/ml	Orgentec Alegria dsDNS
C3	w: 0,78 - 1,51 g/l m: 0,79 - 1,63 g/l	Abbott Architect ci8200 – Abbott Complement C3
C4	w: 0,12 - 0,33 g/l m: 0,11 - 0,41 g/l	Abbott Architect ci8200 – Abbott Complement C4
CH50	31,6 - 57,6 I/ml	WAKO Autokit CH50 auf Abbott Architect ci8200

Tab. 3.3 Referenzwerte und Labormethoden der erhobenen Parameter

Tabelle 3.4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten:

	BSG_i	CRP_i	Krea_i	GFR_i	PU_i	PKR_i	ANA_i	dsDNA_i
Mittelwert	42,94	19,89	95,31	80,52	1974,56	278,47	1645,83	109,09
SD	32,9	31,48	55,06	32,74	2309,29	363,97	1918,22	92,52
	C3_i	C4_i	CH50_i	Hb_i	Hk_i	Leuko_i	Thrombo_i	
Mittelwert	0,65	0,11	25,90	7,50	34,21	6,39	208,76	
SD	0,28	0,06	20,91	3,56	5,95	4,29	77,08	

	Krea_RI	GFR_RI	PU_RI	PU_Diff	PKR_RI	dsDNA_RI	C3_RI	C4_RI
Mittelwert	98,52	76,91	1126,03	-819,65	150,43	80,23	0,78	0,17
SD	56,4	34,04	1596,5	2315,82	307,72	166,4	0,30	0,14

	BSG_e	CRP_e	Krea_e	GFR_e	PU_e	PKR_e	ANA_e	dsDNA_e
Mittelwert	18,83	11,54	102,98	80,31	611,23	61,62	650,4	47,31
SD	18,27	35,03	86,76	30,27	1310,95	99,92	1036,52	71,75
	C3_e	C4_e	CH50_e	Hb_e	Hk_e	Leuko_e	Thrombo_e	
Mittelwert	1,00	0,17	47,54	7,79	38,69	7,28	243,78	
SD	0,30	0,08	16,93	1,35	5,59	3,15	84,06	

Tab. 3.4 Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Laborwerte

i = Werte initial; RI= nach Remissionsinduktion; e = Zeitpunkt der letzten Vorstellung

3.3 Betrachtung des Krankheitsverlaufes

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Patientendaten zu 3 Zeitpunkten erfasst: zu Therapiebeginn, nach Abschluss der Remissionsinduktion und zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung. Anhand dieser Untersuchungen wurden Remissionskriterien bestimmt, um den Therapierfolg zu überprüfen und ein Bild über den Verlauf der Erkrankung zu gewinnen.

Als allgemeiner Parameter für die Krankheitsaktivität wurde der „Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index“, kurz SLEDAI, bestimmt (Kuipers J. G. et al. 2006). Bei diesem Score werden klinische Befunde der wichtigsten Manifestationen und Laborwerte, die typischerweise beim SLE verändert sind, analysiert. Bei pathologischen Ergebnissen erhält der Patient 1-8 Punkte, abhängig vom vorliegenden Symptom bzw. Befund. Der Deskriptor muss innerhalb der letzten 10 Tage vor dem Arztbesuchs vorgelegen haben bzw. während der Konsultation vorliegen. Die Werte aller zutreffenden Befunde werden addiert, sodass eine hohe Krankheitsaktivität mit einem hohen SLEDAI einhergeht. Betrachtet wird neben dem absoluten Wert auch die Entwicklung des Scores, um so Aussagen über die Effektivität der Therapie und den Verlauf der Krankheitsaktivität treffen zu können.

Tabelle 3.5 zeigt welche Deskriptoren beim SLEDAI erfasst und wie sie gewichtet werden:

Deskriptor	Punkte	Deskriptor	Punkte
Anfall	8	Proteinurie	4
Psychose	8	Pyurie	4
Psychoorganisches Syndrom	8	Erythem	2
Sehstörung	8	Alopezie	2
Hirnnervenstörung	8	Schleimhautulcera	2
Lupus-Kopfschmerz	8	Pleuritis	2
Zerebrovaskulärer Insult	8	Perikarditis	2
Vaskulitis	8	Komplementverminderung	2
Arthritis	4	dsDNA-Antikörper	2
Myositis	4	Fieber	1
Harnzylinder	4	Thrombopenie	1
Hämaturie	4	Leukopenie	1

Tab. 3.5. Deskriptoren des SLEDAI mit Gewichtung

Analog wurde der SLICC/ACR-Schädigungsindex (Gladman et al. 1996) bestimmt. Hierbei werden alle Organschäden analysiert, die bei den Patienten im Verlauf der Krankheit auftreten. Als Schaden wird eine irreversible Veränderung bezeichnet, die seit der Diagnosestellung des SLE aufgetreten ist und nicht in Zusammenhang mit einer aktiven Entzündung steht. Diese Veränderungen werden durch klinische Untersuchungen erfasst und müssen für eine Wertung seit mindestens 6 Monaten bestehen. Es ist dabei hervorzuheben, dass die Schäden unabhängig von ihrer Ursache betrachtet werden. Dies ist wichtig, da die Veränderungen beim SLE im Rahmen der Grunderkrankung auftreten können, jedoch auch durch Komorbiditäten oder als Nebenwirkungen der Therapie. Folgende Befunde fließen in die Berechnung des SLICC/ACR-Index ein: Katarakt, Netzhautschädigung, Optikus-Atrophie, kognitive Beeinträchtigungen, schwere Psychosen, Anfälle, zerebrovaskulärer Insult, Neuropathie, Querschnittsmyelitis, irreversible Schäden im Bereich von Nieren, Lunge, des kardiovaskulären Systems, des Gastrointestinaltraktes, des muskuloskelettalen Systems und der Haut sowie eine vorzeitige Gonadeninsuffizienz, ein Diabetes mellitus und das Auftreten von Malignomen. Initial wiesen unsere Patienten vor allem Thrombosen oder eine Serositis auf. Im Verlauf dominierten dann renale Beeinträchtigungen, osteoporotische Frakturen und das Auftreten eines Diabetes mellitus.

SLEDAI und SLICC/ACR wurden bei dem Patienten sowohl zu Therapiebeginn, als auch zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erhoben. Initial betrug der SLEDAI im Schnitt $14,02 \pm 5,67$ Punkte, der SLICC/ACR lag bei $1,02 \pm 0,89$. Der SLEDAI betrug zum Ende der Betrachtung $4,30 \pm 3,46$ Punkte, der SLICC/ACR $1,25 \pm 0,92$.

Zur Evaluierung der Krankheitsaktivität zu Therapieende wurde neben der Erhebung des SLEDAI zusätzlich bestimmt, ob bei den Patienten eine niedrige Erkrankungsaktivität vorliegt. Die Kriterien hierfür sind ein SLEDAI ≤ 4 , wobei keine Aktivität in Nieren, ZNS, Herz, Lunge und im Gastrointestinaltrakt und keine Vaskulitis, Fieber oder eine hämolytische Anämie vorliegen darf. Zudem darf im Vergleich zur Voruntersuchung keine neue Aktivität des SLE vorhanden sein und der Wert im PGA muss ≤ 1 sein. Zuletzt darf die Prednisolondosis maximal 7,5 mg/d betragen und es muss eine gute Therapieverträglichkeit bezüglich der Immunsuppression bestehen (Franklyn et al. 2016).

Zentral in der Erhebung der Daten und auch in der Auswertung war jedoch die renale Manifestation des SLE. Bei allen Patienten wurde eine Lupusnephritis diagnostiziert und im Rahmen eines zweistufigen Therapieregimes behandelt. Zur Evaluierung des Therapieerfolges

wurde anhand von 2 Systemen bestimmt, ob bei den Patienten eine renale Remission erreicht werden konnte. Für die Remission gibt es keine allgemein akzeptierte Definition, jedoch konnte Folgendes als Konsens gefunden werden: Die Remission ist ein wünschenswertes Outcome für Lupuspatienten und es bedeutet zumindest die Abwesenheit von Symptomen oder klinischer Zeichen. Eine Remission ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer Heilung oder einer niedrigen Krankheitsaktivität. Unterschieden werden muss zudem zwischen einer Remission unter Therapie, wobei HCQ, ≤ 5 mg/d Prednisolon und Immunsuppressiva zur Erhaltung eingesetzt werden dürfen von einer Remission „off therapy“, bei der nur Antimalariamittel zulässig sind (van Vollenhoven et al. 2017).

Für die renale Remission wurden die Patienten gemäß der EULAR Empfehlungen betrachtet. Für eine komplette Remission wird hier gefordert, dass eine annähernd normale Nierenfunktion erhalten werden konnte. Darunter versteht man eine maximal um 10% von der Norm abweichende GFR. Zusätzlich darf die Protein-Kreatinin-Ratio im Urin nicht mehr als 50 mg/mmol betragen. Für eine partielle Remission wird für die GFR das Gleiche gefordert wie bei der kompletten Remission. Zudem muss eine Reduktion der Proteinurie um mindestens 50% unter den nephrotischen Bereich innerhalb von 6 bis 12 Monaten nachgewiesen werden (Bertsias et al. 2012).

Zusätzlich zu dieser Einteilung wurde auch noch anhand des European Consensus Statement (ECS) bestimmt, ob bei den Patienten eine renale Remission erreicht werden konnte. Für eine komplette Remission wird hier eine stabile Nierenfunktion gefordert. Des Weiteren darf die Proteinurie maximal 200 mg/d betragen und es muss inaktives Urinsediment nachgewiesen werden. Für die partielle Remission gelten dieselben Kriterien, mit dem Unterschied, dass hier eine Eiweißausscheidung von maximal 500 mg/d zulässig ist (Gordon et al. 2009).

Beide Beurteilungssysteme werden vergleichend in Tabelle 3.6 dargestellt:

Remissionsscore	Kriterien
EULAR	<p>CR: annähernd normale Nierenfunktion (GFR weicht nicht mehr als 10% von der Norm ab), PKR ≤ 50 mg/mmol</p> <p>PR: annähernd normale Nierenfunktion, Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$ unter den nephrotischen Bereich in 6 – 12 Monaten</p>
ECS	<p>CR: stabile Nierenfunktion, Proteinurie ≤ 200 mg/d, inaktives Sediment</p> <p>PR: stabile Nierenfunktion, Proteinurie ≤ 500 mg/d, inaktives Sediment</p>

Tab. 3.6 Kriterien der renalen Remissionsscores: CR= komplette Remission, PR= partielle Remission

Die beiden renalen Remissionsscores sind hochsignifikant ($p < 0,001$) miteinander korreliert. Zwischen den renalen Scores und den Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität sind die Zusammenhänge nicht signifikant: $p = 0,081$ für die EULAR-Kriterien und $p = 0,198$ für die ECS-Kriterien.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Programmes „IBM SPSS Statistics 24“ für Windows durchgeführt.

Zu Beginn der Auswertung der erhobenen Datensätze stand eine deskriptive Aufarbeitung. Im Rahmen dieser Analyse wurden für die metrischen Parameter der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt und deren Werte zu den unterschiedlichen erhobenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Bei den nominal und ordinal skalierten Kenngrößen wurden hierzu die Häufigkeitsverteilungen analysiert.

Im Folgenden wurden die Parameter selektiert, die signifikant unterschiedliche Ausprägungen in Abhängigkeit davon hatten, welcher Krankheitsverlauf bei den Patienten vorlag. Die unterschiedlichen Verläufe wurden charakterisiert durch die Zuteilung der Patienten zu den oben genannten Gruppen bezüglich ihrer renalen Situation und den Kriterien für eine low-activity-disease. Hierfür wurde für die metrisch skalierten Parameter ein Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei den Daten mit geringerem Skalenniveau wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Auf Basis eines Signifikanzniveaus von $p \leq 0,05$ wurde differenziert, welche Parameter sich signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen unterschieden.

Diese Kenngrößen wurden im Folgenden weiter analysiert. Zuerst wurde bei Werten, die ähnliche Sachverhalte beschreiben, bestimmt, ob sie miteinander korreliert sind. Ein Beispiel hierfür wären der Hämatokrit und die Hämoglobinkonzentration oder die GFR und das Serum-Kreatinin. Es wurde die bivariate Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt. Bei einer zweiseitigen Signifikanz von $p \leq 0,05$ wurden sie als hoch miteinander korreliert angesehen und im Weiteren nur noch einer dieser Parameter einbezogen.

Um nun zu differenzieren, welche dieser übrigen Werte den größten Einfluss auf die Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen haben, die den Krankheitsverlauf widerspiegeln, wurden sie mit einer binär logistischen Regression analysiert. Hierbei war die abhängige Variable die Zuteilung zu den Remissionsgruppen. Als Kovariaten wurden die übrig gebliebenen signifikanten Parameter herangezogen. Um die Ergebnisse zu überprüfen, wurden als Methoden „Vorwärts: LR“ und „Rückwärts: LR“ ausgeführt und die Ausgaben miteinander verglichen. Grundlage für das Regressionsmodell ist die dargestellte Gleichung:

$$P(Y = 1|X = x_i) = P(Y_i = 1) = \frac{\exp(\beta_0 + x_i^T \beta)}{1 + \exp(\beta_0 + x_i^T \beta)} = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + x_i^T \beta))}$$

Auf Basis dieses Modells kann nun im Folgenden die Odds Ratio bestimmt werden, welche ein Risikoverhältnis darstellt. Sie drückt aus, wie stark sich das Outcome der Patienten in Abhängigkeit von einer bestimmten Variable verändert.

$$\text{Odds}(Y_{1/0}) := \frac{P(Y_i = 1)}{1 - P(Y_i = 1)} = \frac{P(Y_i = 1)}{P(Y_i = 0)}$$

Durch die statistische Analyse der Datensätze konnte auf diese Weise nun bestimmt werden, welche Parameter den stärksten Einfluss auf die Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Remissionsgruppen haben. Diese Kenngrößen stellen also prognostische Marker dar, durch deren Betrachtung der Krankheitsverlauf am genauesten vorhergesagt werden kann.

4. Ergebnisse

4.1 Betrachtung der Ergebnisse anhand der EULAR-

Remissionskriterien

Für eine komplette Remission wird von der EULAR eine annähernd normale Nierenfunktion, wobei die GFR maximal um 10% von der Norm abweichend darf, und eine Protein-Kreatinin-Ratio im Urin von ≤ 50 mg/mmol gefordert. Für eine partielle Remission auch eine annähernd normale Nierenfunktion und eine Reduktion der Proteinurie um mindestens 50% unter den nephrotischen Bereich innerhalb von 6 bis 12 Monaten. Die Kriterien für die komplette renale Remission erfüllten in unserem Patientenkollektiv 51 Patienten (48,6%) und eine partielle Remission erreichten 5 Patienten (4,8%). 49 Patienten (46,7%) konnten nicht in Remission gebracht werden.

4.1.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die EULAR-

Kriterien

In unserer Kohorte wurden 82 Frauen (78,1%) und 23 Männer (21,9%) beobachtet. Bei den Frauen konnte in 44 Fällen (53,7%) eine komplette Remission erreicht werden, in 3 Fällen (3,6%) eine partielle Remission und in 35 Fällen (42,7%) keine Remission. Bei den männlichen Patienten war die Verteilung wie folgt: CR bei 7 Patienten (30,4%), PR bei 2 Patienten (8,7%), keine Remission in 14 Fällen (60,9%). Damit wurde eine Remission bei den Frauen fast doppelt so häufig erreicht, wie bei den männlichen Patienten. Dieser Unterschied ist nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant: $p=0,121$. Dies spiegelt die typische Geschlechtsverteilung bei Autoimmunerkrankungen wieder: Frauen sind in der Regel deutlich häufiger betroffen, haben meist aber die leichteren Verläufe.

Des Weiteren wurden die Patienten in verschiedene Gruppen in Bezug auf ihr Alter bei der Erstdiagnose eingeteilt. Hierbei zeigten 6 Patienten (5,9%) einen early onset mit $ED < 15$ Jahre, 74 Patienten (73,3%) einen Krankheitsbeginn zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr und 21 Patienten (20,8%) einen late onset mit $ED > 50$ Jahre. In der Gruppe mit early onset konnte nur in 1 (16,7%) Fall eine Remission erreicht werden, die weiteren 5 Patienten (83,3%) erfüllten die Kriterien nicht. In der late onset-Gruppe war die Verteilung etwas

ausgeglichener: Bei 8 Patienten (38,1%) wurde eine komplette Remission erreicht, 13 Patienten (61,9%) erfüllten die Kriterien nicht. Trat die Krankheit im Hauptmanifestationsalter auf wurde in 41 Fällen (55,4%) eine CR, in 3 Fällen (4,1%) eine PR und in 30 Fällen (40,5%) keine Remission beobachtet. Damit ist die Rate der CR in der Gruppe des mittleren Erkrankungsalter zwar mehr als 3 mal so häufig, wie beim early onset und 1,5 mal so häufig wie beim late onset, der Zusammenhang ist mit $p=0,149$ jedoch statistisch nicht signifikant.

Zur Diagnosesicherung und zur Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPS wurde eine Nierenbiopsie histologisch aufgearbeitet. Die prognostisch günstigen Klassen I und II wiesen erwartungsgemäß auch das beste Outcome auf. 60,7% der Betroffenen mit diesen Befunden konnten in eine komplette Remission gebracht werden. Die Patienten, bei denen eine proliferative LN, also Klasse III oder IV, diagnostiziert wurde, erfüllten diese Kriterien nur in 51,1% der Fälle. Noch schlechter waren die Ergebnisse in der Gruppe mit Klasse V oder VI, die mit fortgeschrittenen strukturellen Veränderungen assoziiert sind: Nur 44,4% der Patienten mit diesem Merkmal erreichten im Verlauf noch eine CR. Diese Ergebnisse zeigen zwar einen gewissen Zusammenhang zwischen dem histologischen Befund und dem späteren Outcome, in unserer Analyse war dieser mit $p=0,373$ jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Weiteren wurde von den Patienten ein breites Spektrum an Laborwerten abgenommen. Um die renale Funktion zu beurteilen, wurde die GFR herangezogen und die Kohorte in 3 Gruppen eingeteilt: normale GFR > 90 ml/min, eingeschränkte GFR 45-90 ml/min, stark eingeschränkte Funktion < 45 ml/min. Bei den 28 Patienten (50,9%), die initial eine normale Nierenfunktion aufwiesen, konnte in 82,0% eine komplette Remission erreicht werden, die restlichen 18,0% kamen nicht in Remission. Bei den 18 Betroffenen (32,7%) mit einer schon zu Beginn eingeschränkten GFR konnte nur noch bei 28,0% ein CR erreicht werden, wohingegen 72,0% die Remissionskriterien nicht erfüllten. Bei den 9 Patienten (16,4%) mit einer GFR < 45 ml/min war die Verteilung folgendermaßen: 11,0% CR, 11,0% PR, 78,0% keine Remission. Die Beziehung zwischen der initialen GFR und der einer späteren renalen Remission ist hochsignifikant ($p<0,001$). Diese Verteilung und im Vergleich dazu die Werte zum Endzeitpunkt sind in Abbildung 4.1 dargestellt:

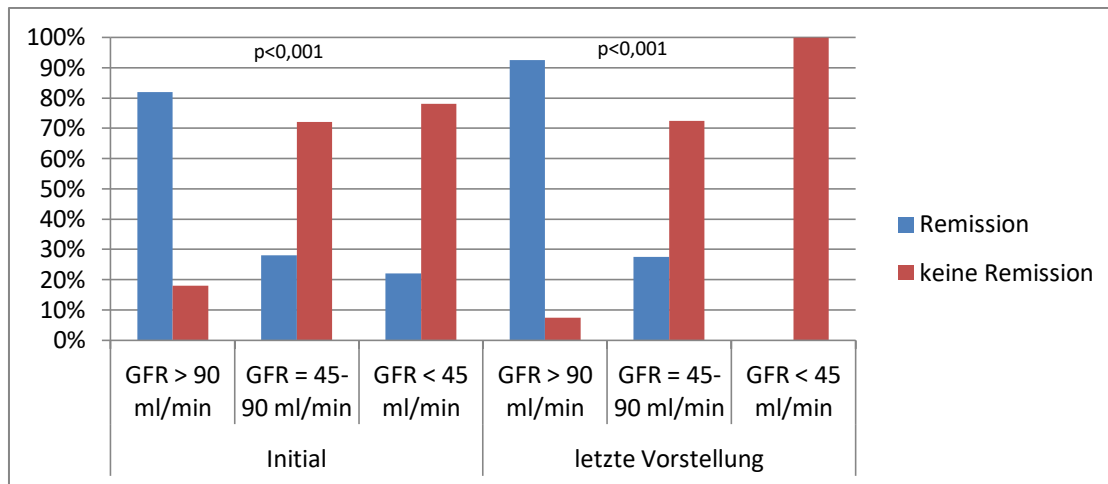


Abb. 4.1 relative Häufigkeit des Erreichens einer Remission in Abhängigkeit der GFR

Ein weiterer renaler Parameter, der betrachtet wurde ist die initiale Proteinurie. Hierzu wurden die Patienten auch wieder in mehrere Gruppen eingeteilt: < 200 mg/d, 200-500 mg/d, 500-3500 mg/d und > 3500 mg/d. Für diese Zuteilung wurden die Grenzwerte der Remissionskriterien nach EULAR und ECS verwendet. Zwar konnte bei Patienten mit geringer Eiweißausscheidung häufiger eine Remission (CR oder PR) erreicht werden, als bei großer Proteinurie (< 200 mg/d: 38,5%, 200-500 mg/d: 61,1%, 500-3500 mg/d: 60,4%, > 3500 mg/d: 36,8%), der Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,101$). Stellt man jedoch Patienten mit einer Proteinurie im Bereich des nephrotischen Syndroms (> 3,5 g/d) den anderen Patienten gegenüber, erreichen diese signifikant seltener eine Remission ($p=0,016$): PU < 3,5 g/d: 57,0% CR oder PR; PU > 3,5 g/d: 36,8% CR oder PR.

Ähnliches gilt für die Einteilung der Patienten nach einer geringen PKR unter dem EULAR-Cutoff (< 50 mg/mmol) oder einer erhöhten (> 50 mg/mmol) Protein-Kreatinin-Ratio, wobei in unserer Kohorte pathologische Werte initial ungefähr doppelt so häufig waren (34,6% vs. 64,4%): Bei einer initialen PKR < 50 mg/mmol kommen 61,1% der Patienten in CR oder PR, bei Werten > 50 mg/mmol nur 50,0%. Der p-Wert ist mit 0,524 deutlich über dem Signifikanzniveau.

Neben den renalen Parametern wurden auch serologische Parameter einbezogen. In der Kohorte wurde analysiert, welche Patienten pathologisch erhöhte dsDNA-AK-Werte aufwiesen und welche ein vermindertes Serum-Komplement. Erhöhte dsDNA-AK wurden initial bei 81 Patienten (79,4%) gefunden. Davon erreichten 51,9% eine CR, 4,9 % eine PR und 43,2% keine Remission. Bei den restlichen Patienten mit einem Titer unterhalb des

Grenzwertes erreichten 33,0% eine CR, 4,8% eine PR und 61,9% keine Remission. Der Zusammenhang war laut dem Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p=0,297$). Ein vermindertes Serum-Komplement wurde initial in 65 Fällen (71,4%) nachgewiesen. Von diesen Patienten kamen 52,3% in CR, 3,1% in PR und 44,6% nicht in Remission. Die 28,6% mit normaler Konzentration erreichten jedoch auch nur in 38,5% eine CR, in 11,5% eine PR und in 50,0% der Fälle keine Remission. Der Zusammenhang ist nicht signifikant ($p=0,195$).

Im Rahmen des SLEDAI wird sowohl für eine Leukopenie, als auch eine Thrombopenie jeweils 1 Punkt vergeben, weshalb die Kohorte nach dem Vorliegen dieser Zustände eingeteilt wurde. Zu Beginn unserer Betrachtung wiesen 16 Patienten (15,4%) eine Leukopenie ($< 3000/\mu\text{l}$) auf. Diese Patienten erreichten in 52,2% der Fälle eine Remission. Bei Patienten mit normaler Leukozytenzahl erfüllten diese Kriterien jedoch auch 62,5%. Beide Gruppen unterschieden sich also nicht signifikant ($p=0,267$).

Ähnlich verhielt es sich bei der Analyse der Thrombopenie. Die 10 Patienten (9,5%), die initial $< 100000/\mu\text{l}$ Thrombozyten aufwiesen, erreichten zu 60,0% eine Remission. Bei den 95 Patienten (90,5%) mit normalen Thrombozytenzahlen waren es 52,6%. Mit einem Wert von $p=0,629$ wurde auch hier das Signifikanzniveau deutlich überschritten.

Des Weiteren wurde auch analysiert, ob eine andere Organmanifestation des SLE zum Initialzeitpunkt in signifikanten Zusammenhang mit einer renalen Remission anhand der EULAR-Kriterien steht. Dies war jedoch bei keinem beobachteten Symptome anhand des Chi-Quadrat-Tests der Fall. Im Einzelnen waren die Werte wie folgt: für eine ZNS-Beteiligung $p=0,128$, eine Serositis $p=0,604$, eine Perikarditis $p=0,416$, eine Pleuritis $p=0,529$, eine Arthritis $p=0,690$, eine Hautbeteiligung $p=0,236$ und eine Vaskulitis $p=0,803$.

Eine Analyse des Antikörperprofils der Patienten würde an dieser Stelle wegen der oft nur unvollständigen Daten wenig Sinn machen und keine verlässlichen Informationen erbringen.

Da ein Abfall der Proteinurie im Rahmen der Induktionstherapie ein gutes Ansprechen anzeigt (Fung et al. 2017), wurde die Differenz zwischen der initialen Proteinurie und der Eiweißausscheidung nach Remissionsinduktion berechnet. Die Patienten wurden abhängig davon in Gruppen eingeteilt, ob der Abfall der Proteinurie größer oder kleiner als 300 mg/d war, oder sogar angestiegen ist. Bei 58,4% der Patienten konnte ein Abfall von mehr als 300 mg/d erreicht werden. Von diesen Patienten kamen 55,8% in Remission (CR oder PR), 44,2% erfüllten die Kriterien nicht. War der Abfall nur gering oder stieg Ausmaß der Proteinurie sogar an erreichten nur 31,8% eine Remission und 68,2% kamen nicht in Remission. Die

Beziehung zwischen dem Abfall der Proteinurie mit Cut off bei 300 mg/d und der späteren renalen Remission ist nicht signifikant ($p=0,141$). Setzt man den Cut off bei 500 mg/d verbessert dies die Signifikanz etwas ($p=0,089$), das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 wird jedoch dennoch überschritten.

Zuletzt wurde noch ausgewertet, ob die Medikation der Patienten einen Einfluss auf das Erreichen einer renalen Remission gemäß den EULAR-Kriterien hatte.

In Bezug auf die Remissionsinduktion wurde unterschieden, ob die Patienten hierfür Cyclophosphamid oder ein anderes Medikament erhielten. 72 Patienten (68,6%) erhielten Cyclophosphamid. Von dieser Gruppe kamen 36 (50,0%) in komplette Remission, 4 (5,6%) in PR und 32 (44,4%) nicht in Remission. Wurde die Therapie mit einem anderen Medikament begonnen, erreichten 45,5% eine CR, 3,0% eine PR und 51,5% kein Remission. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,726$). Patienten, bei denen im Verlauf eine Reinduktion durchgeführt werden mussten, erreichten nur in 29,4% eine PR oder CR, wohingegen es bei den übrigen Patienten 58,8% waren. Dieser Zusammenhang lag mit $p=0,051$ knapp über dem Signifikanzniveau.

Im Rahmen der Erhaltungstherapie erhielten die Patienten bis auf wenige Ausnahmen Azathioprin oder MMF. Zwischen den beiden Therapieoptionen fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,528$). Im Einzelnen erreichten unter Azathioprin 45,9% eine CR (vs. 56,1% unter MMF), 6,6% eine PR (vs. 2,4%) und 47,5% keine Remission (vs. 41,5%).

Als Basistherapeutikum wird Hydroxychloroquin bei allen Patienten empfohlen. Von den 43 Patienten (43,0%), die HCQ erhielten, erreichten 60,5% eine Remission, 39,5% erfüllten die Kriterien nicht. Die übrigen 57,0%, die ohne HCQ geführt wurden, erreichten nur in 45,6% der Fälle eine Remission. Dieser Vorteil für HCQ ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,283$).

Als Supportivtherapie werden gegen den assoziierten Hypertonus und zur Nephroprotektion bei Proteinurie ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker eingesetzt. Beide Substanzklassen zeigten keine signifikanten Vorteile für das Erreichen einer Remission: $p=0,281$ für ACE-Hemmer und $p=0,278$ für AT1-Rezeptorblocker. In Bezug auf den Einsatz von Statinen in den verschiedenen Remissionsgruppen fiel auf, dass Patienten, die Statine erhielten signifikant häufiger keine Remission erreichten ($p=0,004$): In der Gruppe mit Statinen kamen 30,3% in komplette oder partielle Remission. Bei den Patienten ohne Statine waren es 59,2%.

Die nachfolgend dargestellten Laborparameter wurden auch zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erhoben, lassen aber hier definitionsgemäß keine prädiktiven Aussagen zu. Der Vollständigkeit wegen sind sie jedoch in der folgenden Tabelle (Tab. 4.1) dargestellt:

GFR	PU
> 90 ml/min: 85,0% CR, 7,5% PR, 7,5% NR	< 200 mg/d: 61,5% CR, 0% PR, 38,5% NR
45-90 ml/min: 27,5%, 0% PR, 72,5% NR	200-500 mg/d: 64,0% CR, 4,0% PR, 32,0% NR
< 45 ml/min: 0% CR, 0% PR, 100% NR	500-3500 mg/d: 9,5% CR, 14,3% PR, 76,2% NR
	> 3500 mg/d: 0% CR, 0% PR, 100% NR
p<0,001	p<0,001
PKR	dsDNA-AK
< 50 mg/mmol: 63,0% CR, 0% PR, 37,1% NR	normal: 45,5% CR, 5,5% PR, 49,0% NR
> 50 mg/mmol: 0% CR, 15,8% PR, 84,2% NR	erhöht: 53,0% CR, 4,1% PR, 42,9% NR
p<0,001	p=0,731
Komplement	Leukozyten
normal: 53,9% CR, 3,9% PR, 42,1% NR	normal: 48,0% CR, 4,9% PR, 47,1% NR
erniedrigt: 34,6% CR, 7,7% PR, 51,7% NR	erniedrigt: 66,6% CR, 0% PR, 33,3% NR
p=0,217	p=0,789
Thrombozyten	
normal: 50,5% CR, 5,0% PR, 44,5% NR	
erniedrigt: 0% CR, 0% PR, 100% NR	
p=0,093	

Tab. 4.1 Verteilung einiger Parameter innerhalb der EULAR-Remissionsgruppen zum Endzeitpunkt

4.1.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die EULAR-Kriterien

Da für die Durchführung des U-Tests nach Mann-Whitney nur eine binäre Variable als Gruppierungsvariable erlaubt ist, wurden bei der folgenden Signifikanzprüfung die Patienten mit kompletter renaler Remission mit denen verglichen, die die Kriterien nicht erfüllten. Dies war hier ohne merklichen Informationsverlust möglich, da nur 5 Patienten zur Gruppe in partieller Remission gehörten.

Am Beginn der Auswertung stand auch hier die Betrachtung der demographischen Daten. Hier waren die Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patienten und der Krankheitsdauer in Bezug auf die Zuordnung zur jeweiligen Remissionsgruppe statistisch signifikant. Die Patienten, bei denen eine komplette Remission erreicht werden konnte, waren zum Zeitpunkt der Remissionsbeurteilung im Mittel $46,61 \pm 14,27$ Jahre alt und damit fast 10 Jahre jünger als die Patienten, bei denen keine Remission erreicht werden konnte ($56,5 \pm 16,5$ Jahre;

p=0,005). Diese Patienten waren auch waren auch im Schnitt mehr als 6 Jahre länger erkrankt: Die Krankheitsdauer bei der Gruppe mit CR betrug $12,5 \pm 7,3$ Jahre, bei der Gruppe, die die Kriterien nicht erfüllte, waren es $18,6 \pm 10,8$ Jahre. Der p-Wert von 0,003 liegt deutlich unter dem geforderten Signifikanzniveau. In der Analyse fiel auch auf, dass die Patienten, bei denen die Erstdiagnose in höherem Alter gestellt wurde seltener in Remission kamen. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant: Für das Alter der Erstdiagnose p=0,184 und für das Alter, in der die Lupusnephritis diagnostiziert wurde p=0,073.

In dem zur Diagnosesicherung entnommenen Biopat wurde anhand von histologischen Kriterien der Aktivitäts- und Chronizitätsindex bestimmt. In der statistischen Auswertung anhand des U-Tests gab es keine signifikanten Unterschiede der Gruppen in Bezug auf den Aktivitätsindex zu Krankheitsbeginn (p=0,549). Ganz im Gegenteil dazu ist ein hoher Chronizitätsindex hochsignifikant mit einer schlechteren Prognose und deutlich geringeren Remissionsraten vergesellschaftet (p=0,003). So betrug der Chronizitätsindex bei Patienten, die vollständig in Remission gebracht werden konnten $0,88 \pm 0,64$, wohingegen er bei den Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, bei $2,15 \pm 1,30$ lag. Daraus lässt sich also schließen, dass für die Prognose des Patienten nicht die initiale Krankheitsaktivität entscheidend ist, sondern die, im Chronizitätsindex abgebildeten, irreversiblen strukturellen Parenchymschädigungen.

Die beschriebenen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Abbildung 4.2 dargestellt:

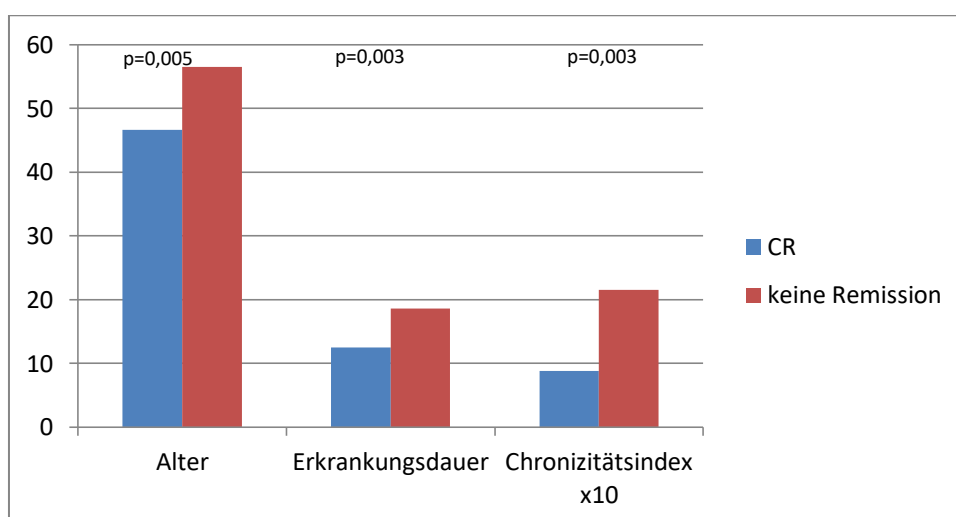


Abb. 4.2 Vergleich von mittlerem Alter, Erkrankungsdauer und Chronizitätsindex in Abhängigkeit des Remissionsstatus

Im Folgenden wurden die erhobenen Laborparameter analysiert. Die Betrachtung der allgemeinen Entzündungsparameter zu Krankheitsbeginn ließ keine Vorhersage zu, ob die Patienten im weiteren Verlauf eine Remission erreichen werden. Bei den Patienten, die in Remission kamen, waren BSG und CrP zwar beide im Schnitt niedriger, als bei den Betroffenen, die nicht in Remission kamen, dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant. Für die BSG, die mit der Krankheitsaktivität korreliert ist, betrug der p-Wert 0,262, für das CrP $p=0,563$.

Die Parameter, welche die Nierenfunktion widerspiegeln, erbrachten jedoch solche Erkenntnisse: Die Patienten, die eine CR erreichten, hatten im Mittel eine GFR von $98,5 \pm 26,8$ ml/min und ein Serum-Kreatinin von $75,2 \pm 28,8$ μ mol/l. Diese Werte waren bei den Betroffenen, die nicht in Remission kamen, deutlich schlechter: GFR= $61,9 \pm 26,1$ ml/min und Kreatinin $118,0 \pm 68,1$ μ mol/l. Beide Größen unterschieden sich signifikant in Bezug auf das Erreichen einer renalen Remission: GFR $p<0,001$, Kreatinin $p<0,001$. Bei den weiteren renalen Parametern konnten solche prädiktiven Aussagen nicht getroffen werden. Die Patienten, die im Verlauf eine Remission erreichten, zeigten eine geringere Proteinurie und eine günstigere Protein-Kreatinin-Ratio bei vergleichbaren Ausprägungen einer Hämaturie und Pyurie. Keiner dieser Parameter war jedoch statistisch signifikant: Proteinurie $p=0,489$, PKR $p=0,246$, Hämaturie $p=0,728$, Pyurie $p=0,997$.

Bei der Betrachtung der immunologischen Parameter gab es nun einige Zusammenhänge zwischen den initialen Werten und dem weiteren Krankheitsverlauf. So zeigten die Patienten, die im Verlauf eine komplette Remission erreichten, zu Beginn der Erkrankung höhere Werte des ANA-Titers mit $2048,0 \pm 2088,1$ (vs. $1225,0 \pm 1637,3$ bei den Patienten, die keine Remission erreichten) und der dsDNA-AK ($125,0 \pm 99,5$ IU/ml vs. $92,4 \pm 112,4$ IU/ml) sowie niedrigere Konzentrationen der Serumkomplementproteine: C3 $0,57 \pm 0,28$ g/l (vs. $0,71 \pm 0,27$ g/l) und C4 $0,10 \pm 0,06$ g/l (vs. $0,12 \pm 0,06$ g/l). Hierbei sind die Zusammenhänge für den ANA-Titer ($p=0,004$) und die Konzentration von C3 ($p=0,005$) und C4 ($p=0,011$) signifikant, für die dsDNA-AK ($p=0,076$) jedoch nicht.

Die signifikanten Größen sind in Abbildung 4.3 dargestellt:

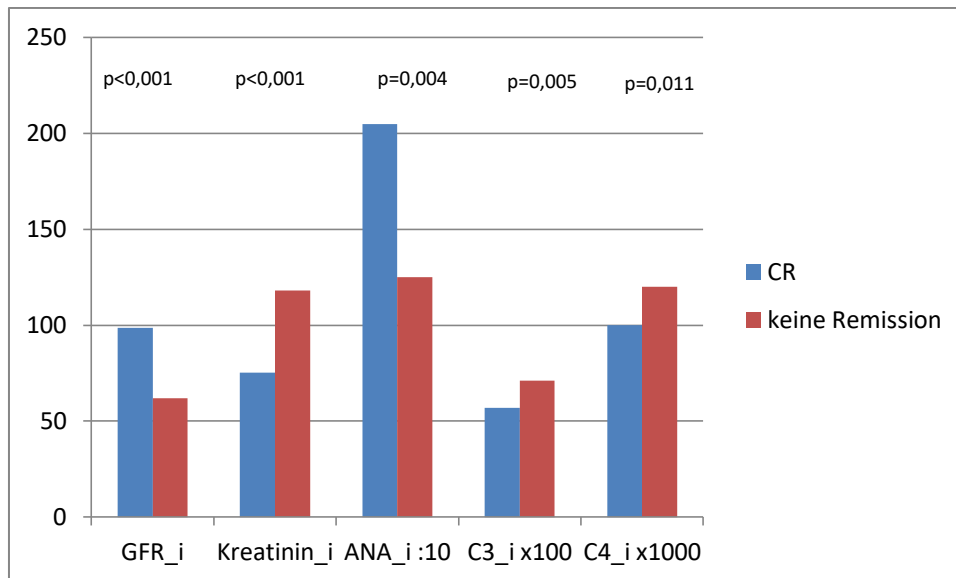


Abb. 4.3 Gegenüberstellung initialer GFR, Kreatinin, ANA, C3, C4 abhängig vom Remissionsstatus

In Bezug auf die hämatologischen Parameter, die initial erhoben wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Remissionsgruppen. Hierbei wurden die Werte der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits, und die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen bestimmt. Der U-Test erbrachte folgende Werte: Hämoglobin $p=0,189$, Hämatokrit $p=0,492$, Leukozyten $p=0,374$ und Thrombozyten $p=0,383$.

Als Zusammenschau aller initial erhobenen Werte und Manifestationen wurde für jeden Patienten der SLEDAI berechnet. Hierbei wiesen die Patienten, die später in komplette Remission kamen höhere Werte auf als die Patienten, die nicht in Remission kamen: $15,3 \pm 5,8$ vs. $12,9 \pm 5,4$, wobei der Zusammenhang statistisch nicht signifikant war ($p=0,07$). Beim SLICC, der irreversible Organschäden abbildet, war die CR-Gruppe nun wieder im Vorteil: $0,82 \pm 0,74$ Punkte vs. $1,16 \pm 0,99$. Auch hier war die Verteilung zwischen den Gruppen nicht signifikant divers ($p=0,09$). Obwohl die Differenzen nicht signifikant waren, kann man daraus die Tendenz ableiten, dass für die weitere Prognose die chronischen Organschäden eine deutlich größere Rolle spielen als die initiale Krankheitsaktivität. Dies wurde dann bei Betrachtung dieses Parameters zum Endzeitpunkt deutlich: Hier wiesen Patienten in Remission deutlich ($p<0,001$) geringere Werte beim SLICC-Index auf als Patienten in NR. Dies ist zum einen durch den Einfluss der schlechten Nierenfunktion auf den SLICC bedingt, jedoch spielten auch Manifestationen in anderen Organsystemen eine wichtige Rolle. Die häufigsten waren osteoporotische Veränderungen (bei 14 Patienten), die Manifestation eines Diabetes mellitus (bei 4 Patienten) und thrombembolische Ereignisse (bei 6 Patienten).

Des Weiteren wurde nach abgeschlossener Remissionsinduktion ein Panel von renalen und immunologischen Markern abgenommen. Im Rahmen der Analyse zeigte sich, dass vor allem das Ausmaß der Proteinurie und die Filtrationsleistung prädiktive Aussagen über die Entwicklung der Krankheit zulassen. So wiesen die Patienten, die eine CR erreichten, nach Remissionsinduktion nur eine Proteinurie von $607,0 \pm 984,9$ mg/d und damit weniger als die Hälfte der Gruppe auf, die nicht in Remission kam ($1360,6 \pm 1360,5$ mg/d). Prognostisch war hierbei jedoch der absolute Wert der Eiweißausscheidung wichtiger als die Differenz zwischen initialem Wert und dem Wert nach Remissionsinduktion, auch wenn bei den Patienten mit CR ein stärkerer Abfall zu verzeichnen war ($-954,6 \pm 819,7$ mg/d vs. $-731,2 \pm 479,8$ mg/d). Auch in Bezug auf die PKR war die CR-Gruppe deutlich im Vorteil: Diese betrug hier im Mittel $68,1 \pm 161,8$ mg/mmol, im Vergleich zu $168,8 \pm 209,1$ mg/mmol in der Gruppe ohne Remission. Die CR Gruppe wies auch eine deutlich bessere GFR ($96,1 \pm 22,7$ ml/min vs. $62,0 \pm 33,6$ ml/min) und ein geringeres Serum-Kreatinin ($75,5 \pm 24,9$ µmol/l vs. $123,2 \pm 69,1$ µmol/l) auf. Bei den betrachteten Werten waren die absolute Proteinurie ($p=0,003$), die PKR ($p=0,011$), die GFR ($p<0,001$) und das Serum-Kreatinin ($p<0,001$) signifikant, jedoch nicht die Differenz der Proteinurie ($p=0,187$).

Die immunologischen Befunde differierten zwischen den Remissionsgruppen nicht bedeutend, wobei die CR-Gruppe die etwas besseren Werte aufwies. Der U-Test erbrachte hier für die dsDNA-AK einen p-Wert von 0,787, für die Konzentration von C3 $p=0,584$ und für C4 $p=0,268$.

In Abbildung 4.4 sind die Werte dargestellt, die sich zum Zeitpunkt nach Remissionsinduktion bedeutend zwischen den Gruppen unterschieden:

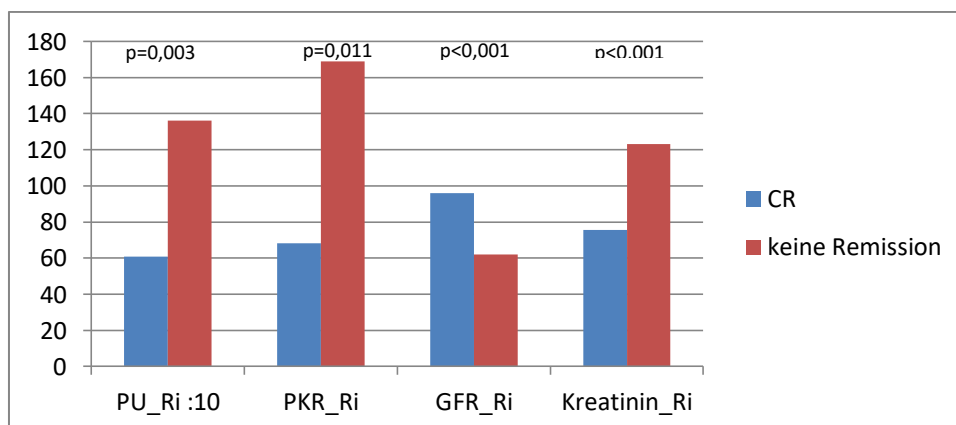


Abb. 4.4 Vergleich der renalen Parameter nach Remissionsinduktion abhängig vom Remissionsstatus

Zuletzt wurden die verschiedenen Parameter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Klinik erhoben und zwischen den Remissionsgruppen verglichen. Definitionsgemäß liefern diese Werte keine prädiktiven Aussagen, die für das Ergebnis dieser Arbeit entscheidend sind. Da diese Befunde jedoch trotzdem wichtig für das Gesamtbild und den Krankheitsverlauf sind, werden sie in der folgenden Tabelle (Tab. 4.2) dargestellt:

Parameter	keine Remission	PR	CR	Einheit	p-Wert
BSG	24,5 ± 23,2	29,3 ± 24,7	12,4 ± 7,0	mm/h	0,018
CrP	17,0 ± 49,2	9,4 ± 10,0	6,4 ± 11,9	mg/l	0,039
GFR	56,4 ± 23,4	105,4 ± 14,2	101,5 ± 16,5	ml/min	<0,001
Krea	140,2 ± 114,1	94,4 ± 72,0	68,1 ± 11,6	µmol/l	<0,001
PU	1041,1 ± 1818,3	823,5 ± 407,8	190,2 ± 177,7	mg/d	0,001
PKR	101,3 ± 131,2	95,4 ± 49,6	19,3 ± 11,4	mg/mmol	<0,001
Hämaturie	56,5 ± 254,0	1,3 ± 1,5	15,1 ± 32,3	Zellen/µl	0,661
Pyurie	35,9 ± 88,1	5,3 ± 9,2	22,7 ± 44,2	Zellen/µl	0,768
ANA	628,1 ± 1233,0	1312,0 ± 2147,8	603,3 ± 577,4	IU/ml	0,095
dsDNA	49,8 ± 78,0	31,7 ± 28,7	46,5 ± 69,3	IU/ml	0,519
C3	0,97 ± 0,97	0,97 ± 0,30	1,03 ± 0,27	g/l	0,328
C4	0,17 ± 0,09	0,15 ± 0,04	0,17 ± 0,08	g/l	0,773
Hb	7,4 ± 1,5	8,3 ± 0,9	8,2 ± 1,1	g/dl	0,001
Hk	36,8 ± 6,6	40,4 ± 4,3	40,3 ± 3,9	%	0,001
Thrombo	217,0 ± 71,5	250,0 ± 49,9	268,9 ± 90,8	GPT/l	0,074
Leuko	7,4 ± 3,1	6,8 ± 3,2	7,2 ± 3,2	GPT/l	0,804
SLEDAI	4,9 ± 3,8	5,2 ± 2,3	3,6 ± 3,0		0,074
SLICC	1,53 ± 0,96	1,6 ± 1,1	0,94 ± 0,76		<0,001
Prednisolon-Dosis	6,0 ± 7,5	6,8 ± 2,8	3,5 ± 3,9	mg/d	0,005

Tab. 4.2 Mittelwerte und SD der Endwerte, Remissionsgruppen anhand der EULAR-Kriterien

In Tabelle 4.3 ist die Entwicklung ausgewählter Parameter im Verlauf der Therapie dargestellt:

Parameter	Einheit	initial	nach RI	Endwerte
GFR	ml/min	NR: 61,9	NR: 62,8	NR: 56,4
		PR: 22,9	PR: 22,4*	PR: 105,4
		CR: 98,5	CR: 96,1	CR: 101,5
Krea	µmol/l	NR: 118,0	NR: 123,2	NR: 140,2
		PR: 82,8	PR: 102,0	PR: 94,4
		CR: 75,2	CR: 75,5	CR: 68,1
PU	mg/d	NR: 2270,3	NR: 1360,6	NR: 1041,1
		PR: 5261,7	PR: 3593,8	PR: 823,5**
		CR: 1495,7	CR: 607,0	CR: 190,2
PKR	mg/mmol	NR: 288,5	NR: 168,8	NR: 101,3
		PR: 447,6	PR: 707,9	PR: 95,4
		CR: 263,3	CR: 68,1	CR: 19,3
ANA	IU/ml	NR: 1225,0		NR: 628,1
		PR: 1664,0		PR: 1312,0
		CR: 2048,0		CR: 603,3
dsDNA	IU/ml	NR: 92,5	NR: 94,4	NR: 49,8
		PR: 112,4	PR: 69,5	PR: 31,7
		CR: 125,0	CR: 67,3	CR: 46,5
C3	g/l	NR: 0,71	NR: 0,75	NR: 0,97
		PR: 0,78	PR: 0,87	PR: 0,97
		CR: 0,57	CR: 0,80	CR: 1,03
C4	g/l	NR: 0,12	NR: 0,17	NR: 0,17
		PR: 0,12	PR: 0,15	PR: 0,15
		CR: 0,10	CR: 0,16	CR: 0,17
Hb	mmol/l	NR: 8,1		NR: 7,4
		PR: 7,6		PR: 8,3
		CR: 7,0		CR: 8,2
Hk	%	NR: 34,3		NR: 36,8
		PR: 36,3		PR: 40,4
		CR: 33,9		CR: 40,3
Thrombo	Gpt/l	NR: 201,0		NR: 217,0
		PR: 202,8		PR: 250,0
		CR: 216,8		CR: 268,9

Tab. 4.3 Verlauf ausgewählter Parameter, Remissionsgruppen anhand der EULAR-Kriterien

* nur 1 Patient zum Zeitpunkt nach RI in PR-Gruppe

** nur 4 Patienten zum Endzeitpunkt in PR-Gruppe

4.1.3 Korrelation der signifikanten Parameter

Um für die folgende binäre logistische Regression die Anzahl der zu evaluierenden Einflussgrößen zu verringern und so bessere Ergebnisse zu erhalten, wurde die Korrelation zwischen den Parametern bestimmt, die ähnliche Sachverhalte darstellen. Bei einer signifikanten Abhängigkeit mehrerer Größen wurde nur diejenige weiter betrachtet, die in der vorangegangenen Analyse den kleineren p-Wert hatte. Zudem wurden die signifikanten Werte zur letzten Vorstellung nicht weiter betrachtet, da diese definitionsgemäß keine prädiktiven Aussagen ermöglichen.

Die Werte, welche die Nierenfunktion widerspiegeln wurden zuerst gegenübergestellt. Hierbei zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($r = -0,754$) zwischen der initialen GFR der Patienten und der Konzentration des Serum-Kreatinins ($p < 0,001$). Konnte bei den Patienten eine gute GFR nachgewiesen werden, so war auch das Serum-Kreatinin niedrig. Da beide Größen im U-Test hochsignifikant waren ($p < 0,001$) ist frei wählbar, welche Variable weitergeführt wird. Da die GFR aber vor allem bei den älteren Datensätzen deutlich seltener bestimmt wurde als das Serum-Kreatinin, wird im Weiteren die Kreatininkonzentration mit einbezogen.

Bei der Analyse der immunologischen Parameter ließen sowohl die Konzentration von C3 als auch von C4 eine Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf zu. Beides sind Faktoren des Komplementsystems und mit $r = 0,650$ miteinander korreliert ($p < 0,001$). Da die Konzentration von C3 im U-Test den kleineren p-Wert hatte und die Krankheitsaktivität besser abbildet wird dieser Parameter im Weiteren verwendet.

Nach der Remissionsinduktion wurden bei den Patienten die Proteinurie und die Protein-Kreatinin-Ratio erhoben. Beide Werte beschreiben das Ausmaß der renalen Eiweißausscheidung und sind stark voneinander abhängig ($r = 0,882$, $p < 0,001$). Im Folgenden wird nur noch die Proteinmenge im 24h-Sammelurin betrachtet.

4.1.4 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter

Nach Auswertung aller erhobenen Werte und Ausschluss aller nicht signifikanten und korrelierten Größen, wurde in diesem letzten Schritt der Einfluss von 9 Parametern auf die Zuteilung zu den Remissionsgruppen gemäß EULAR analysiert. Dadurch sollen die Parameter bestimmt werden, welche die beste prädiktive Aussage über den Krankheitsverlauf

ermöglichen. Die verwendeten Parameter waren das Alter der Patienten bei der Remissionsbeurteilung, die Erkrankungsdauer, der Chronizitätsindex, die initialen Werte der Kreatininkonzentration, ANA-Titer und C3-Konzentration, das Vorliegen einer Proteinurie im nephrotischen Bereich zum Initialzeitpunkt sowie das Ausmaß der Proteinurie und die Kreatininkonzentration nach Remissionsinduktion.

Der Chronizitätsindex war in der vorherigen Analyse zwar hochsignifikant divers zwischen den Remissionsgruppen, wurde jedoch nur bei 39 Patienten bestimmt. Aus diesem Grund würde die Einbeziehung das Ergebnis der Regressionsanalyse verfälschen, weshalb er primär nicht als Variate verwendet wurde.

In der Regressionsanalyse wurde nun bestimmt, welcher der übrigen Parameter den größten Einfluss auf die Zuteilung zu den Remissionsgruppen hat. Als erste Methode wurde „Vorwärts:LR“ gewählt. Hierbei wird sukzessiv eine Größe nach der anderen in die statistische Betrachtung eingefügt und überprüft, ob sich dadurch die Genauigkeit der Vorhersage bezüglich der Gruppenzuteilung verbessert. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde zusätzlich die Methode „Rückwärts:LR“ verwendet, bei der zu Beginn alle Werte betrachtet werden und dann in mehreren Schritten diejenigen entfernt werden, die das Modell nicht verbessern.

Die Ergebnisse beider Methoden stimmten überein und können deswegen als valide angesehen werden. Die Ergebnisse der Methode „Rückwärts:LR“ sind in Tabelle 4.4 dargestellt:

Variablen in der Gleichung

		Regressionsko effizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,052	,037	1,989	1	,158	,949
	Krankheitsdauer	-,092	,068	1,839	1	,175	,912
	Krea_i	,020	,021	,891	1	,345	1,020
	ANA_i	,000	,000	1,674	1	,196	1,000
	C3_i	-5,848	2,520	5,386	1	,020	,003
	nephrotisch	-,050	1,379	,001	1	,971	,951
	Krea_RI	-,131	,048	7,389	1	,007	,877
	PU_RI	,000	,000	1,023	1	,312	1,000
	Konstante	17,114	5,338	10,278	1	,001	27080528,610
Schritt 2 ^a	Alter	-,052	,036	2,097	1	,148	,950
	Krankheitsdauer	-,092	,068	1,865	1	,172	,912
	Krea_i	,020	,021	,942	1	,332	1,020

	ANA_i	,000	,000	1,894	1	,169	1,000
	C3_i	-5,835	2,488	5,498	1	,019	,003
	Krea_RI	-,131	,048	7,412	1	,006	,877
	PU_RI	,000	,000	1,152	1	,283	1,000
	Konstante	17,075	5,215	10,722	1	,001	26036961,920
Schritt 3 ^a	Alter	-,049	,035	1,932	1	,165	,952
	Krankheitsdauer	-,091	,069	1,733	1	,188	,913
	ANA_i	,000	,000	1,548	1	,213	1,000
	C3_i	-5,408	2,278	5,635	1	,018	,004
	Krea_RI	-,102	,032	10,166	1	,001	,903
	PU_RI	,000	,000	1,145	1	,285	1,000
	Konstante	15,973	4,678	11,660	1	,001	8653294,833
Schritt 4 ^a	Alter	-,033	,031	1,203	1	,273	,967
	Krankheitsdauer	-,101	,066	2,315	1	,128	,904
	ANA_i	,000	,000	2,080	1	,149	1,000
	C3_i	-5,442	2,248	5,861	1	,015	,004
	Krea_RI	-,098	,030	10,694	1	,001	,906
	Konstante	14,479	4,031	12,904	1	,000	1940837,280
Schritt 5 ^a	Krankheitsdauer	-,107	,066	2,612	1	,106	,898
	ANA_i	,001	,000	2,563	1	,109	1,001
	C3_i	-5,393	2,132	6,401	1	,011	,005
	Krea_RI	-,102	,030	11,489	1	,001	,903
	Konstante	12,989	3,541	13,458	1	,000	437362,067

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Krankheitsdauer, Krea_i, ANA_i, C3_i, nephrotisch, Krea_RI, PU_RI.

Tab. 4.4 binär logistische Regression mit der Methode „Rückwärts LR“

Bei beiden Analysemethoden sind die Parameter, die die Vorhersagegenauigkeit des Modells am stärksten verbessern, die initiale C3-Konzentration und das Serumkreatinin nach Remissionsinduktion. Bei der Methode „Rückwärts LR“ wurden zudem noch die Krankheitsdauer und der initiale ANA-Titer bis zuletzt einbezogen.

Zuletzt wurde die beschriebene Regressionsanalyse wiederholt, wobei dieses Mal der Chronizitätsindex eingeschlossen wurde. Wie erwartet stellte der Index einen hervorragenden prädiktiven Parameter dar und verbesserte die Vorhersagegenauigkeit des Modells am stärksten. Bei der Methode „Vorwärts LR“ (siehe Tab 4.5) wurde noch die Krankheitsdauer bis zum letzten Schritt einbezogen. Bei Analyse mit „Rückwärts LR“ wurde zusätzlich das Alter, die initialen Werte von ANA-Titer und C3-Konzentration sowie die Konzentration des Serumkreatinins nach Remissionsinduktion beibehalten.

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Chronizitätsindex	-1,812	,740	5,992	1	,014	,163
	Konstante	3,095	1,214	6,496	1	,011	22,091
Schritt 2 ^b	Krankheitsdauer	-1,054	,612	2,963	1	,085	,349
	Chronizitätsindex	-10,542	5,933	3,157	1	,076	,000
	Konstante	28,018	16,051	3,047	1	,081	147275669900,000

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Chronizitätsindex.

b. In Schritt 2 eingegebene Variablen: Krankheitsdauer.

Tab. 4.5 binär logistische Regression „Vorwärts LR“ bezüglich der EULAR-Kriterien

Eine Remission erreichen am wahrscheinlichsten also junge Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht lange besteht, somit nur geringe strukturelle Schäden in der Niere bestehen und keine nephrotische Proteinurie vorliegt. Prognostisch günstig ist es auch, wenn im Rahmen der Therapie eine gute Nierenfunktion erhalten werden kann. Dies ist an den niedrigeren Werten des Serum-Kreatinins nach Remissionsinduktion bei Patienten mit positiven Outcome festzumachen. Zudem erreichen Patienten, die zu Therapiebeginn eine höhere Krankheitsaktivität, also pathologische Werte der immunologischen Parameter (ANA und C3), aufweisen, öfter eine komplette Remission. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in einem frühen Krankheitsstadium oft zwar hohe Antikörper-Titer vorliegen, jedoch noch keine gravierenden strukturellen Schäden aufgetreten sind. Zudem ist dies ein Zustand, der gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht und irreversible Schäden so vermieden werden können.

4.2 Betrachtung der Ergebnisse anhand der ECS-

Remissionskriterien

Neben der oben dargestellten Analyse anhand der EULAR-Kriterien zur renalen Remission wurden die Daten unserer Kohorte zusätzlich nach dem European Consensus Statement (ECS) ausgewertet. Für eine komplette renale Remission werden eine stabile Nierenfunktion und eine maximale Proteinurie von 200 mg pro Tag bei inaktivem Sediment gefordert. Eine partielle Remission ist erreicht, wenn bei einer stabilen Nierenfunktion weniger als 500 mg Protein pro Tag über den Urin ausgeschieden wird. 41 Patienten (39,0%) erreichten nach diesen Vorgaben eine komplette Remission, 23 Betroffene (21,9%) eine partielle Remission und 41 Patienten (39,0%) erfüllten die Kriterien nicht.

Die Auswertung der Daten erfolgte analog zur EULAR-Klassifikation. Daher sind im Folgenden aus Gründen der Anschaulichkeit nur die Parameter dargestellt, die sich zwischen den Remissionsgruppen signifikant unterscheiden beziehungsweise nahe an der Grenze von $p=0,05$ liegen. Die vollständige Analyse mit allen Werten ist im Anhang einsehbar.

4.2.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die ECS-Kriterien

Begonnen wurde auch hier mit der Auswertung der demographischen Daten. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Erreichen einer Remission. Bei den Männern wurde in 13 Fällen (56,5%) keine Remission erreicht und je in 5 Fällen (21,7%) eine partielle oder komplette Remission. Bei den Frauen fielen die Werte deutlich besser aus: So erfüllten nur 28 Patientinnen (34,1%) die Kriterien nicht, wobei 18 Mal (22,0%) eine PR und 36 Mal (43,9%) eine CR erreicht wurde. Dieser Zusammenhang war jedoch laut dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant ($p=0,102$).

Im Folgenden wurden die initialen Laborwerte näher betrachtet: Dabei zeigte sich, dass die Chancen in Remission zu kommen signifikant ($p=0,002$) davon abhängen, wie stark die Nierenfunktion schon zu Beginn der Therapie beeinträchtigt ist. War die GFR noch normal (> 90 ml/min), wurde in 53,6% der Fälle eine komplette Remission und in 32,1% eine partielle Remission erreicht. Für den Bereich zwischen 45-90 ml/min ließ sich folgende Verteilung feststellen: 33,3% CR, 5,6% PR, 61,1% keine Remission. Bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion ($GFR < 45$ ml/min) konnte in 77,8% keine Remission mehr

erreicht werden, die Kriterien für eine partielle oder komplette Remission erfüllten nur noch jeweils 11,1%. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 4.5 dargestellt:

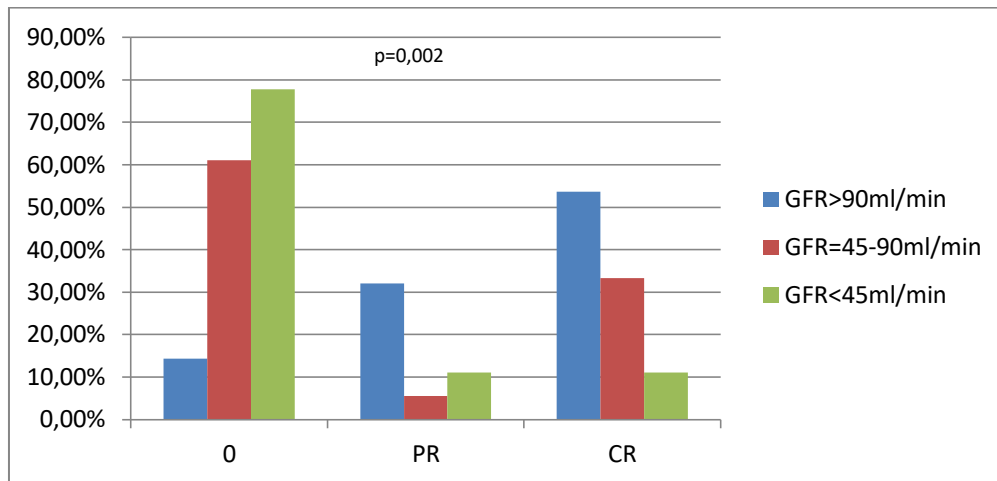


Abb. 4.5 Zuteilung zu den ECS-Remissionsgruppen in Abhängigkeit von der initialen GFR
0= keine Remission, PR= partielle Remission, CR= komplette Remission

Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche initial an einer Proteinurie im nephrotischen Bereich litten, signifikant seltener ($p=0,023$) ein positives Outcome erreichen. So erreichen dann nur 31,6% der Betroffenen eine CR, 5,3% eine PR und 63,2% keine Remission. Liegt die Eiweißausscheidung unter der Grenze von 3,5 g/d sind es 41,8% in CR, 26,6% in PR und nur 33,3% in NR.

Bei den hämatologischen Parametern fiel bei der Auswertung auf, dass Patienten, die initial an einer Leukopenie (< 3000 Leukozyten pro μl) litten, etwas häufiger in Remission kamen. Die genaue Verteilung war wie folgt: Patienten mit Leukopenie erreichten in 25,0% eine CR, in 43,8% eine PR und in 31,3% keine Remission. Bei normalen Leukozytenzahlen kamen 42,0% in komplette Remission, 18,2% in partielle Remission, wobei 39,8% die Kriterien nicht erfüllten. Das Signifikanzniveau wurde hier mit $p=0,072$ nicht erreicht.

Neben verschiedenen Laborwerten wurde auch das Auftreten von Organmanifestationen klinisch erfasst und ging in die Auswertung ein. Hier zeigte sich, dass Patienten, die eine Hautbeteiligung aufwiesen, häufiger in Remission kamen. So erreichten die Betroffenen in 27 Fällen (43,5%) eine komplette Remission, in 16 Fällen (25,8%) eine partielle Remission und in 19 Fällen (30,6%) keine Remission. Im Vergleich dazu waren das Outcome schlechter, wenn keine kutane Pathologie vorlag: 14 mal (32,6%) CR, 7 mal (16,3%) PR und 22 mal

(51,2%) keine Remission. Patienten mit initialer Hautbeteiligung wiesen zum Endzeitpunkt eine signifikant höhere GFR und damit verbunden geringere Kreatininkonzentrationen auf und zeigten auch eine geringere Proteinurie. Wie in der Einleitung bereits aufgezeigt wurde, sind Hautveränderungen sehr häufig eines der Frühsymptome, das von den Erkrankten auch oft selbst erkannt wird. Dieser Parameter erreichte mit $p=0,102$ das geforderte Signifikanzniveau nicht.

Zusammenfassend wurden auch wieder SLEDAI und SLICC erhoben. Hierbei ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede: SLEDAI $p=0,63$, SLICC $p=0,37$.

Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt nach der Remissionsinduktion erneut verschiedene renale und immunologische Parameter bestimmt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Proteinurie und dem Outcome der Patienten ($p=0,016$). Konnte durch die immunsuppressive Behandlung ein Abfall der Eiweißausscheidung um $> 300 \text{ mg/d}$ erreicht werden, kamen 44,2% der Patienten in komplette renale Remission, 19,2% in partielle Remission und nur 36,5% erfüllten die Kriterien nicht. War konstant nur eine geringe Proteinurie $< 500 \text{ mg/d}$ nachweisbar, war es sogar möglich 53,3% in komplette und 33,3% in partielle Remission zu bringen. Im Gegensatz dazu erfüllten die Patienten die Remissionskriterien bei einem nur schwachen Therapieansprechen mit einem Abfall $< 300 \text{ mg/d}$ zu 75,0% nicht, bei einem Anstieg der Proteinurie zu 61,1% nicht. Dies wird in Abbildung 4.6 anschaulich dargestellt:

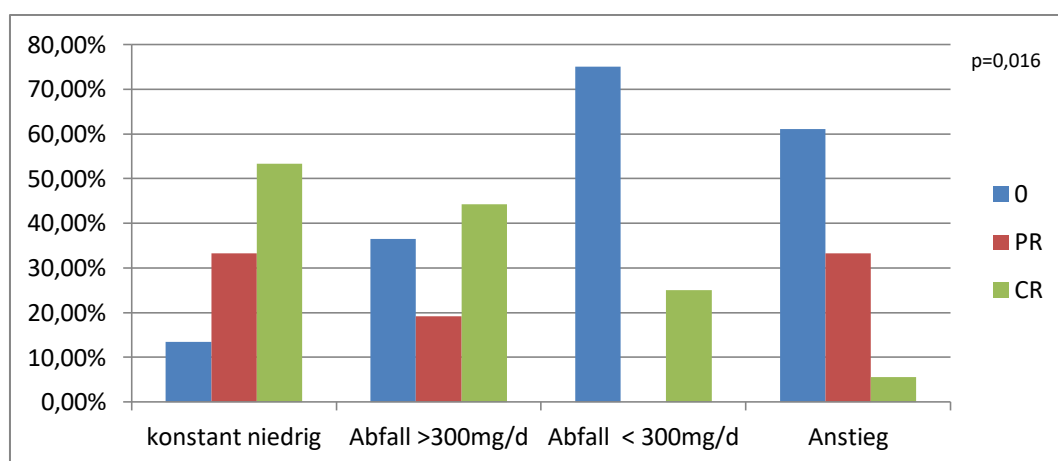


Abb. 4.6 Zuteilung zu den Remissionsgruppen in Abhängigkeit der Entwicklung der Proteinurie

Bei Betrachtung der medikamentösen Therapie fällt auf, dass Patienten, bei denen eine Reinduktion durchgeführt werden musste, signifikant ($p=0,007$) seltener in CR oder PR kamen (35,3% vs. 66,7% ohne Reinduktion). Wurden sie mit HCQ behandelt, erreichten sie häufiger eine Remission, auch wenn der Zusammenhang mit $p=0,071$ nicht signifikant ist. So wiesen 51,2% eine CR, 20,9% eine PR und 27,9% keine Remission auf. Erhielten sie das Medikament nicht, waren es nur 29,8% in CR, 22,8% in PR und 47,4% ohne Remission. HCQ wird aus diesem Grund auch bei allen Patienten als Basistherapie des SLE empfohlen.

Analysiert man nun die Daten in Abhängigkeit der Einnahme von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Statinen, zeigt sich analog zu den Ergebnissen anhand der EULAR-Kriterien, dass Patienten mit dieser Medikation seltener in Remission kommen. Bei Einnahme von ACE-Hemmern wurde in 48,8% keine Remission erreicht, ohne die Präparate in 31,7% der Fälle ($p=0,071$). Bei Therapie mit AT1-Antagonisten erfüllten 57,1% der Patienten die Kriterien nicht, ohne die Medikation nur 34,5% ($p=0,032$). Unter Statinen blieb eine Remission in 66,7% der Fälle aus, ohne Anwendung in 26,7% ($p<0,001$). Diese Zusammenhänge lassen sich dadurch erklären, dass es sich bei den betrachteten Daten um die Medikation zur letzten Vorstellung handelte. Patienten, bei denen durch die immunsuppressive Therapie keine Remission erreicht werden konnte, erhalten zur Symptomkontrolle vermehrt die beschriebenen Präparate als supportive Therapie. Da diese Patienten schwerer erkrankt sind bzw. ungenügend auf die Therapie ansprachen, ist ein schlechteres Outcome nachvollziehbar.

Analog zum Initialzeitpunkt wurden die Werte auch zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erhoben und die Patienten den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Diese Zuteilung ist für die signifikanten Parameter in Tabelle 4.6 einzusehen:

GFR	PU
> 90 ml/min: 60,0% CR, 27,5% PR, 12,5% NR	< 200 mg/d: 75,0% CR, 1,9% PR, 23,1% NR
45-90 ml/min: 32,5% CR, 20,0% PR, 47,5% NR	200-500 mg/d: 0% CR, 84,0% PR, 16,0% NR
< 45ml/min: 0% CR, 0% PR, 100% NR	500-3500 mg/d: 0% CR, 0% PR, 100% NR
	> 3500mg/d: 0% CR, 0% PR, 100% NR
p<0,001	p<0,001
PKR	dsDNA-AK
< 50 mg/mmol: 40,3% CR, 27,4% PR, 32,3% NR	normal: 40,0% CR, 12,7% PR, 47,3% NR
> 50mg/mmol: 0% CR, 15,8% PR, 84,2% NR	erhöht: 38,8% CR, 32,7% PR, 28,6% NR
p<0,001	p=0,30

Tab. 4.6 Verteilung ausgewählter Parameter innerhalb der ECS-Remissionsgruppen zum Endzeitpunkt

4.2.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die ECS-Kriterien

Zur Prüfung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Da dieser nur mit einer binären Gruppierungsvariable funktioniert, wurde die Kohorte in eine Gruppe in Remission (partiell oder komplett) und eine Gruppe, die nicht in Remission gebracht werden konnte, eingeteilt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden dann jedoch für alle Remissionsgruppen separat dargestellt. Da sich die Kriterien für partielle und komplette Remission nur in der etwas höheren Grenze für die maximal zulässige Eiweißausscheidung pro Tag unterscheiden, waren hier sehr ähnliche Ergebnisse zu erwarten. Dies bestätigte sich auch bei der gesonderten Auswertung der Gruppen, die aus Gründen der Anschaulichkeit hier nicht dargestellt wird, aber im Anhang eingesehen werden kann.

Am Anfang der Betrachtung stand die Aufarbeitung der demographischen Daten. Hierbei zeigte sich, dass das Erreichen einer Remission stark davon abhängt, wie lange die Erkrankung schon besteht. So betrug die Krankheitsdauer bei Patienten, die in komplette Remission gebracht werden konnten im Mittel $12,8 \pm 9,1$ Jahre, bei partieller Remission $15,6 \pm 10,0$ Jahre und $18,2 \pm 9,2$ Jahre, wenn keine Remission erreicht werden konnte. Das geforderte Signifikanzniveau wurde mit $p=0,009$ (CR+PR vs. NR) deutlich unterschritten.

Der histologisch bestimmte Chronizitätsindex war auch bei dieser Analyse hochsignifikant different zwischen den Remissionsgruppen ($p=0,011$). Dieser Index zeigt an wie fortgeschritten die strukturellen Veränderungen in den betroffenen Organen sind. Während er bei den Patienten, die keine Remission erreichten, bei $2,19 \pm 1,32$ lag, wiesen Patienten in Remission deutlich niedrigere Werte auf: $1,03 \pm 0,88$ für CR; $1,00 \pm 0,70$ für PR.

Analog zur Auswertung anhand der EULAR-Kriterien wurden als Nächstes die initialen Laborwerte betrachtet. Hier zeigten sich bei den, von der renalen Funktion abhängigen, Werten deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die glomeruläre Filtrationsrate war bei den Patienten, die in Remission kamen (CR: $94,3 \pm 29,0$ ml/min; PR: $93,3 \pm 31,1$ ml/min) um 150% höher ($p<0,001$) als bei denen, die die Kriterien nicht erfüllten (NR: $60,3 \pm 27,3$ ml/min). Das davon abhängige Serumkreatinin war in diesen Fällen deutlich niedriger: CR= $76,5 \pm 28,9$ $\mu\text{mol/l}$, PR= $83,2 \pm 38,8$ $\mu\text{mol/l}$, NR= $121,6 \pm 71,6$ $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$).

Auch das festgestellte Ausmaß der initialen Proteinurie war bei der NR-Gruppe mit $2628,5 \pm 2664,9$ mg/d erheblich höher ($p=0,05$). als in den Remissionsgruppen (CR= $1677,7 \pm 2020,5$ mg/d; PR= $1401,0 \pm 1951,9$ mg/d) Diese Verteilungen sind in Abbildung 4.7 dargestellt:

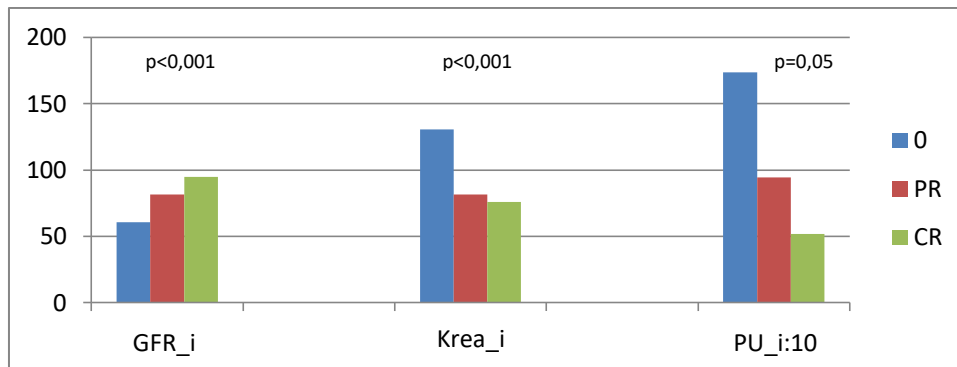


Abb. 4.7 Vergleich initialer renaler Parameter, Remissionsgruppen gemäß der ECS-Kriterien

Bei Betrachtung der immunologischen Parameter zeigte sich dasselbe Bild, das schon bei der Analyse gemäß den EULAR-Kriterien zu sehen war. Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen und folglich vermehrt in Remission gebracht werden konnten, wiesen initial eine höhere immunologische Aktivität auf. Statistisch signifikant war dies zum einen beim ANA-Titer ($p=0,003$) zum anderen bei den Konzentrationen der Komplementfaktoren (C3 $p=0,011$; C4 $p=0,031$). Im Einzelnen waren bei Patienten, die eine CR erreichten, ein ANA-Titer von $1884,9 \pm 2181,7$ IU/ml und eine Konzentration von C3= $0,61 \pm 0,32$ g/l sowie C4= $0,12 \pm 0,11$ g/l nachweisbar. Bei Patienten mit PR: ANA= $2290,9 \pm 2079,9$ IU/ml, C3= $0,58 \pm 0,25$ g/l, C4= $0,09 \pm 0,04$ g/l. Dagegen wurde bei Patienten ohne Remission nur ein Titer von $1046,0 \pm 1322,3$ IU/ml bestimmt und eine Konzentration von C3= $0,71 \pm 0,24$ g/l sowie C4= $0,12 \pm 0,05$ g/l. Zudem wiesen Patienten in PR initial deutliche höhere dsDNA-AK auf als solche, die nicht in Remission waren: $163,7 \pm 75,1$ IU/ml vs. $95,0 \pm 87,7$ IU/ml ($p=0,003$).

Initialer SLEDAI ($p=0,626$) und SLICC ($p=0,365$) ließen keine prädiktiven Aussagen im Hinblick auf das Erreichen einer Remission gemäß der ECS-Kriterien im Verlauf zu.

Nach der Remissionsinduktion wurden bei unserer Kohorte wieder renale und immunologische Parameter bestimmt. Hier war nun auffällig, dass nur die renalen Werte eine Aussage über den späteren Remissionsstatus treffen ließen, wohingegen die anderen Werte deutlich über dem Signifikanzniveau lagen.

Patienten, die durch die immunsuppressive Therapie in Remission gebracht werden konnten, wiesen deutlich höhere Werte der glomerulären Filtrationsrate auf: Im Durchschnitt wurde bei Betroffenen mit CR eine GFR= $94,8 \pm 25,6$ ml/min bestimmt, bei PR noch $81,5 \pm 18,4$ ml/min und nur $60,9 \pm 37,8$ ml/min, wenn keine Remission erreicht wurde ($p=0,008$). Invers dazu verhielt sich die davon abhängige Konzentration des Serumkreatinins ($p<0,001$). Diese

war bei Patienten, die nicht in Remission kamen mit $130,9 \pm 74,6 \mu\text{mol/l}$ fast doppelt so hoch wie bei den Patienten in CR ($75,6 \pm 21,7 \mu\text{mol/l}$). Besonders ausgeprägt waren die Unterschiede bei Analyse der täglichen Proteinurie. Hier wiesen Patienten, welche die Remissionskriterien nicht erfüllten mit $1736,8 \pm 2026,7 \text{ mg/d}$ mehr als 3-mal so hohe Werte auf wie Patienten, die diese erfüllten ($515,7 \pm 927,3 \text{ mg/d}$; $p=0,001$). Bestätigt wurden diese Befunde durch ähnliche Ergebnisse der Protein-Kreatinin-Ratio: $285,3 \pm 462,6 \text{ mg/mmol}$ bei Patienten ohne Remission, $113,7 \pm 156,3 \text{ mg/mmol}$ für PR und $61,2 \pm 177,9 \text{ mg/mmol}$ für CR ($p=0,004$). Diese Zusammenhänge zeigen die immense Bedeutung eines guten Ansprechens auf die Induktionstherapie und werden in Abbildung 4.8 bildlich dargestellt:

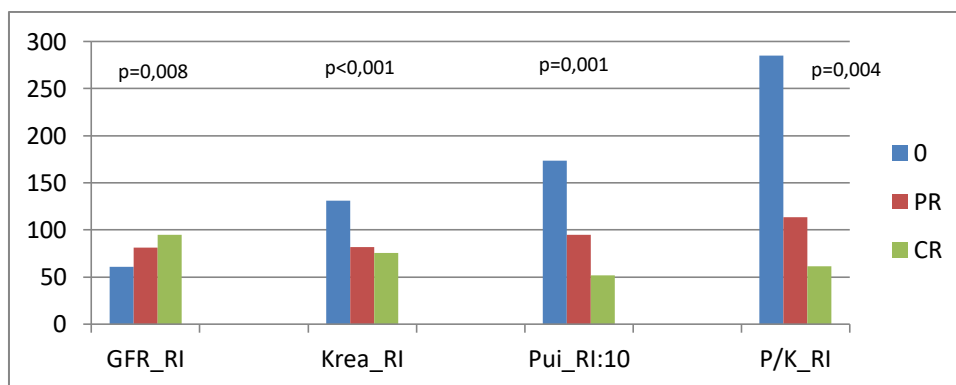


Abb. 4.8 renale Parameter nach Remissionsinduktion, Gruppen anhand der ECS-Kriterien

Abschließend wurden auch hier Werte zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erhoben. Die Parameter, welche sich zwischen den Remissionsgruppen signifikant unterscheiden sind in der folgenden Tabelle (Tab. 4.7) dargestellt:

Parameter	NR	PR	CR	Einheit	p-Wert
GFR	$56,5 \pm 31,3$	$96,5 \pm 21,5$	$94,5 \pm 15,6$	ml/min	<0,001
Krea	$152,4 \pm 122,4$	$77,3 \pm 25,9$	$68,0 \pm 8,8$	$\mu\text{mol/l}$	<0,001
PU	$1286,9 \pm 1898,8$	$307,8 \pm 85,8$	$89,4 \pm 71,2$	mg/d	<0,001
PKR	$110,1 \pm 134,3$	$35,3 \pm 20,9$	$12,8 \pm 6,6$	mg/mmol	<0,001
ANA	$662,6 \pm 1341,2$	$803,6 \pm 1075,7$	$551,8 \pm 580,6$	IU/ml	0,09
dsDNA	$46,0 \pm 79,9$	$55,7 \pm 51,4$	$43,9 \pm 74,4$	IU/ml	0,144
Hb	$7,4 \pm 1,7$	$7,8 \pm 1,3$	$8,2 \pm 0,8$	g/dl	0,026
Thrombo	$219,7 \pm 66,0$	$252,3 \pm 81,2$	$263,1 \pm 96,8$	GPT/l	0,021
SLEDAI	$5,2 \pm 4,0$	$4,7 \pm 3,3$	$3,2 \pm 2,7$		0,033
SLICC	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,7$		0,015
Prednisolon-Dosis	$6,8 \pm 8,1$	$3,6 \pm 2,9$	$3,6 \pm 4,0$	mg/d	0,001

Tab. 4.7 Mittelwerte und SD signifikanter Parameter zum Endzeitpunkt, Gruppen nach ECS-Kriterien

4.2.3 Korrelation der signifikanten Parameter

Wie auch bei der Analyse gemäß der EULAR-Kriterien wurde nun, um die Zahl der zu evaluierenden Parameter zu reduzieren, bestimmt ob gewisse Befunde miteinander korreliert sind. Wie oben schon festgestellt wurde, besteht so eine Beziehung zwischen der GFR und dem Serumkreatinin, sowie zwischen den Konzentrationen der Komplementfaktoren zum Initialzeitpunkt und auch zwischen der absoluten Proteinurie und Protein-Kreatinin-Ratio nach Remissionsinduktion. In die Regressionsanalyse werden aus genannten Gründen das initiale Serumkreatinin, die C3-Konzentration sowie das Ausmaß der Proteinurie nach Remissionsinduktion eingehen.

Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r=0,483$, $p=0,01$) zwischen der initialen Proteinurie und der PKR zu diesem Zeitpunkt. Da nur die absolute Menge der Eiweißausscheidung mit $p=0,05$ signifikant war, wird dieser Parameter zur weiteren Auswertung herbeigezogen. Eine signifikante Korrelation ließ sich zudem zwischen der initialen Proteinurie und dem Vorhandensein einer Eiweißausscheidung im Bereich eines nephrotischen Syndroms ($> 3,5$ g/d) finden ($r= 0,873$, $p<0,001$). Im Folgenden wurden nur die absoluten PU-Werte einbezogen, da dieser Parameter ein höheres Skalenniveau aufweist und somit validere Ergebnisse erbringt.

Darüber hinaus besteht jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Proteinurie und der Kreatininkonzentration ($p=0,296$) zum Initialzeitpunkt. Die Filtrationsleistung der Niere und eine erhöhte Permeabilität durch glomeruläre Schäden müssen isoliert betrachtet werden. Es werden also beide Parameter in die folgende Analyse übernommen.

Auch die Beziehung der immunologischen Größen wurde betrachtet. Hierbei zeigte sich eine Korrelation von $r=0,206$ zwischen dem initialen ANA-Titer und den dsDNA-Antikörpern, welcher mit $p=0,05$ statistisch signifikant war. Wegen der besseren Werte im U-Test wird die Höhe des ANA-Titers als Variate einbezogen.

Zuletzt sind auch die Werte des Serumkreatinins und der GFR nach Remissionsinduktion miteinander korreliert ($r=0,882$; $p=0,01$). Hier war der p-Wert beim vorhergehenden U-Test für die Kreatininkonzentration niedriger, weshalb dieser Parameter beibehalten wird.

4.2.4 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter

Durch Analyse aller erhobenen Werte anhand von Chi-Quadrat- und U-Test sowie Ausschluss der korrelierten Größen bleiben für die abschließende Regressionsanalyse noch 9 Parameter übrig, deren Einfluss auf die Zuordnung zu den Remissionsgruppen nach dem European Consensus Statement bewertet werden soll. Hierbei handelt es sich um die Krankheitsdauer, den Chronizitätsindex, die initialen Werte des Serumkreatinins, der Proteinurie im 24h-Sammelurin, des ANA-Titers, der C3-Konzentration sowie die Proteinurie und die Kreatininkonzentration nach Remissionsinduktion und die Notwendigkeit einer Reinduktion. Da der Chronizitätsindex nur von gut einem Drittel der Patienten bestimmt wurde, wird dieser primär nicht betrachtet, da sonst die Zahl der einbezogenen Fälle stark sinken würde.

Wie auch schon oben werden die Methoden „Vorwärts LR“ und „Rückwärts LR“ verwendet. In beiden Fällen wird die Vorhersagegenauigkeit des Modells am stärksten durch folgende Parameter verbessert: die Krankheitsdauer, die initialen Werte der C3-Konzentration, sowie das Ausmaß der Proteinurie und das Serumkreatinin nach Remissionsinduktion. Die exakten Werte können in Tabelle 4.8 eingesehen werden:

Variablen in der Gleichung

		Regressionsko effizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Krankheitsdauer	-,071	,050	1,978	1	,160	,932
	Krea_i	,012	,015	,644	1	,422	1,012
	Proteinurie_i	,000	,000	,310	1	,578	1,000
	ANA_i	,000	,000	1,504	1	,220	1,000
	C3_i	-3,589	1,727	4,317	1	,038	,028
	Krea_RI	-,082	,031	6,907	1	,009	,922
	PU_RI	-,001	,000	2,142	1	,143	,999
	Reinduktion	-,577	1,654	,122	1	,727	,562
	Konstante	10,784	3,282	10,796	1	,001	48241,104
Schritt 2 ^a	Krankheitsdauer	-,071	,051	1,956	1	,162	,932
	Krea_i	,012	,015	,660	1	,416	1,012
	Proteinurie_i	,000	,000	,328	1	,567	1,000
	ANA_i	,000	,000	1,578	1	,209	1,000
	C3_i	-3,706	1,725	4,616	1	,032	,025
	Krea_RI	-,084	,031	7,239	1	,007	,919
	PU_RI	-,001	,000	2,848	1	,092	,999
	Konstante	11,112	3,257	11,639	1	,001	66981,668
Schritt 3 ^a	Krankheitsdauer	-,071	,050	1,992	1	,158	,931

	Krea_i	,011	,015	,545	1	,460	1,011
	ANA_i	,000	,000	1,748	1	,186	1,000
	C3_i	-3,483	1,656	4,424	1	,035	,031
	Krea_RI	-,081	,031	6,774	1	,009	,922
	PU_RI	-,001	,000	3,527	1	,060	,999
	Konstante	10,585	2,996	12,486	1	,000	39545,160
Schritt 4 ^a	Krankheitsdauer	-,069	,050	1,904	1	,168	,934
	ANA_i	,000	,000	1,674	1	,196	1,000
	C3_i	-3,463	1,653	4,386	1	,036	,031
	Krea_RI	-,066	,020	10,605	1	,001	,936
	PU_RI	-,001	,000	3,798	1	,051	,999
	Konstante	10,248	2,898	12,503	1	,000	28239,220
Schritt 5 ^a	Krankheitsdauer	-,091	,048	3,584	1	,058	,913
	C3_i	-3,874	1,618	5,730	1	,017	,021
	Krea_RI	-,060	,018	11,281	1	,001	,941
	PU_RI	-,001	,000	4,027	1	,045	,999
	Konstante	10,876	2,816	14,918	1	,000	52866,498

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Krankheitsdauer, Krea_i, Proteinurie_i, ANA_i, C3_i, Krea_RI, PU_RI, Reinduktion.

Tab. 4.8 Regressionsanalyse anhand der ECS-Kriterien mit der Methode „RückwärtsLR“

Nun wurde der Chronizitätsindex noch zusätzlich als Variate in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Dadurch konnte in diesem Fall das Modell aber nicht weiter verbessert werden. Bis zum letzten Schritt wurden die Krankheitsdauer, der initiale ANA-Titer sowie die Eiweißausscheidung und die Kreatininkonzentration nach Remissionsinduktion beibehalten.

Die hier erhaltenen Ergebnisse decken sich mit denen der Analyse gemäß den EULAR-Kriterien. Als prognostisch günstige Befunde erweisen sich eine kurze Erkrankungsdauer und damit verbunden geringere strukturelle Organschäden. Auch hier konnte bei Patienten, die initial eine höhere immunologische Aktivität aufwiesen, häufiger eine Remission erreicht werden, da Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oft gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Den Stellenwert einer guten Therapiereponse belegen die Befunde nach Remissionsinduktion. So wird die Prognose verbessert, wenn eine gute Nierenfunktion erhalten werden kann. Dies spiegelt sich dann in niedrigeren Werten des Serumkreatinins wieder und in der deutlichen Reduktion der täglichen Proteinurie. Zudem weisen Patienten, welche schlecht auf die Remissionsinduktion ansprechen oder ein renales Rezidiv aufweisen und aus diesen Gründen eine Reinduktion erhalten, ein schlechteres Outcome auf.

4.3 Betrachtung der Ergebnisse anhand der Kriterien einer niedrigen Erkrankungsaktivität

Neben den beiden renalen Remissionsscores wurde noch überprüft, ob die Patienten in Bezug auf die Grunderkrankung eine niedrige Krankheitsaktivität auswiesen. Hierfür durfte der SLEDAI zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung maximal 4 Punkte betragen, wobei keine Aktivität in Nieren, ZNS, Herz, Lunge oder Gastrointestinaltrakt sowie keine Vaskulitis oder hämolytische Anämie nachgewiesen werden durfte. Zudem durfte im Vergleich zur Voruntersuchung keine neue SLE-Aktivität bestehen und im Physician global assessment war maximal ein Punktwert von 1 erlaubt. Zum Erreichen dieser Kriterien ist eine täglich notwendige Prednisolondosis von maximal 7,5 mg zulässig und es wird eine gute Therapieverträglichkeit gefordert.

In unserer Kohorte weisen 61 Patienten (58,1%) nach diesen Voraussetzungen eine niedrige Krankheitsaktivität auf. Wie schon bei der Betrachtung der Analyse anhand der ECS-Kriterien werden im Folgenden nur die signifikanten Parameter dargestellt.

4.3.1 Betrachtung der nominal und ordinal skalierten Daten in Bezug auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität

Die initial erhobenen Befunde lassen in unserer Kohorte kaum prädiktive Aussagen zum späteren Bestehen einer niedrigen Krankheitsaktivität zu. Eine Ausnahme bildet die Einteilung in Gruppen in Abhängigkeit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich. Ist zu Beginn eine Eiweißausscheidung $> 3,5$ g/d nachweisbar, ist nur bei 36,8% der Patienten im Verlauf eine niedrige Krankheitsaktivität nachzuweisen. Liegen die Werte unter diesem Cutoff sind es hingegen 63,3%. Dies ist mit $p=0,036$ statistisch signifikant. Zudem besteht zwischen dem Vorhandensein einer Serositis und dem Erfüllen oben genannter Kriterien ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,016$). So erfüllten nur 19 Patienten (44,1%), die zu Beginn an einer Serositis litten, die Voraussetzungen, wohingegen es 66,7% der Patienten ohne Serositis waren.

Auch die Medikation hat signifikanten Einfluss auf das spätere Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität. Hier zeigte sich, dass Patienten, die zur Remissionsinduktion Cyclophosphamid erhielten, in 51,4% die Voraussetzungen erfüllten. Wurden sie mit MMF,

Azathioprin, Ciclosporin oder nur HCQ behandelt waren es 72,7%. Dieser Zusammenhang ist mit $p=0,04$ signifikant. Hierbei muss aber hervorgehoben werden, dass mehr als doppelt so viele Patienten mit Cyclophosphamid behandelt wurden und so in der Gruppe eine größere Streuung der Ergebnisse vorliegt. Zudem wird Cyclophosphamid vor allem bei schweren Fällen mit Beteiligung lebenswichtiger Organe eingesetzt, während die anderen Medikamente auch bei leichteren Verlaufsformen zur Anwendung kommen und so das bessere Outcome erklärt werden kann. Dies lässt sich auch daran festmachen, dass Cyclophosphamid signifikant häufiger bei Patienten mit LN Klasse III und IV eingesetzt wurden, wohingegen die Alternativen vor allem bei den prognostisch günstigen Klassen I und II Verwendung fand. Die exakte Verteilung hierzu ist in Kapitel 4.4 dargestellt. War im Verlauf eine Reinduktionstherapie nötig, hatte dies einen negativen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Diese Patienten erfüllten zum Endzeitpunkt nur in 35,3% der Fälle die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität, wohingegen es bei den übrigen Patienten 61,9% waren. Dies ist mit $p=0,043$ signifikant.

Des Weiteren zeigte die Verwendung von HCQ einen signifikanten Effekt ($p=0,002$). Patienten, die Antimalariamittel erhielten, wiesen in 76,7% der Fälle eine niedrige Aktivität des SLE auf, wobei es ohne nur 45,6% waren.

Da die Betrachtung der Endwerte definitionsgemäß keine prädiktiven Aussagen zulassen, sind die aussagekräftigsten Ergebnisse dieser Analyse zur Vollständigkeit in Tabelle 4.9 dargestellt:

PU	PKR	dsDNA-AK	Komplement
< 200 mg/d: 69,2%	< 50 mg/mmol: 69,4%	normal: 67,3%	normal: 68,4%
200-500 mg/d: 64,0%	> 50 mg/mmol: 10,5%	erhöht: 49,0%	erniedrigt: 26,9%
500-3500 mg/d: 28,6%			
> 3500mg/d: 0%			
p=0,001	p<0,001	p=0,059	p<0,001

Tab. 4.9 prozentuale Häufigkeit des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität in Abhängigkeit ausgewählter Parameter

So erfüllten Patienten mit einer PU < 200 mg/d zum Endzeitpunkt in 69,2% der Fälle die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität. Bei 200-500 mg/d sind es 64,0%, bei 500-3500 mg/d nur noch 28,6% und oberhalb dieser Grenze kein Patient mehr. Dies ist mit $p=0,001$ statistisch signifikant.

4.3.2 Betrachtung der metrisch skalierten Daten in Bezug auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität

Die initial erhobenen Befunde lassen keine prädiktiven Aussagen über das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität im Verlauf zu. Das Signifikanzniveau von $p=0,05$ wird nicht erreicht. Initialer SLEDAI ($p=0,375$) und SLICC ($p=0,878$) lagen über dieser Grenze. Nahe an der Grenze waren der CI ($p=0,087$), die BSG ($p=0,061$) und der Hämatokrit ($p=0,085$). Hier hatten Patienten, die zum Endzeitpunkt eine niedrige Aktivität aufwiesen, bessere Werte.

Nach der Remissionsinduktion konnten mehrere Größen als signifikante Prädiktoren für ein positives Outcome herausgearbeitet werden. So wiesen die Patienten, bei denen im Verlauf eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden konnte, mit $816,2 \pm 1069,9$ mg/d eine deutlich geringere Proteinurie auf als Patienten, welche die Kriterien nicht erfüllten ($1581,6 \pm 2086,1$ mg/d; $p=0,042$). Ein ähnliches Bild zeigt die PKR zu diesem Zeitpunkt, wobei hier das Signifikanzniveau mit $p=0,055$ überschritten wurde. Zudem ließen sich bei den Patienten mit niedriger Aktivität schon nach Remissionsinduktion niedrigere Titer der dsDNA-AK ($51,8 \pm 62,6$ IU/ml vs. $115,5 \pm 239,1$ IU/ml; $p=0,011$) und eine höhere Konzentration des Komplementfaktors C4 messen ($0,18 \pm 0,15$ g/l vs. $0,14 \pm 0,13$ g/l; $p=0,008$).

Parameter, welche sich zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in Abhängigkeit einer niedrigen Krankheitsaktivität signifikant unterscheiden, sind in Tabelle 4.10 dargestellt:

Parameter	Niedrige Krankheitsaktivität	Keine niedrige Krankheitsaktivität	Einheit	p-Wert
BSG	$13,4 \pm 9,5$	$27,0 \pm 25,5$	mm/h	0,002
CrP	$5,9 \pm 9,5$	$19,6 \pm 52,0$	mg/l	0,008
PU	$217,4 \pm 228,3$	$1142,4 \pm 1875,7$	mg/d	<0,001
PKR	$23,6 \pm 20,9$	$109,2 \pm 134,5$	mg/mmol	0,001
Hämaturie	$4,7 \pm 7,7$	$75,0 \pm 267,8$	Zellen/ μ l	0,001
Pyurie	$10,8 \pm 18,2$	$53,2 \pm 98,7$	Zellen/ μ l	0,004
dsDNA	$28,5 \pm 33,7$	$75,0 \pm 98,8$	IU/ml	0,003
C3	$1,05 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,37$	g/l	0,007
C4	$0,19 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,09$	g/l	0,002
Hb	$8,1 \pm 1,1$	$7,4 \pm 1,5$	mmol/l	0,029
Hk	$40,1 \pm 4,7$	$38,7 \pm 6,2$	%	0,004
SLEDAI	$2,2 \pm 1,6$	$7,2 \pm 3,2$		<0,001
Prednisolon-Dosis	$3,0 \pm 2,5$	$7,3 \pm 8,0$	mg/d	<0,001

Tab. 4.10 Mittelwerte und SD der Endwerte, Gruppen anhand einer niedrigen Krankheitsaktivität

4.3.3 Binär logistische Regression der signifikanten Parameter

Aufgrund der geringen Anzahl an signifikanten Parametern wird eine Überprüfung möglicher Korrelationen nicht durchgeführt und alle Größen werden in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Hierbei handelt es sich im Einzelnen um das Vorliegen einer Proteinurie im nephrotischen Bereich oder einer Serositis zum Initialzeitpunkt, das Ausmaß der Proteinurie nach Remissionsinduktion, die Konzentration von dsDNA-AK und die C4-Konzentration zu diesem Zeitpunkt sowie die Wahl der Medikation zur Remissionsinduktion, die Notwendigkeit einer Reinduktion und die Verwendung von Hydroxychloroquin.

Die Ausgabe bei der Methode „Rückwärts LR“ ist in Tabelle 4.11 abgebildet:

Variablen in der Gleichung

		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	nephrotisch	-1,259	,872	2,084	1	,149	,284
	Serositis	-1,123	,630	3,173	1	,075	,325
	PU_RI	,000	,000	,069	1	,793	1,000
	dsDNA_RI	-,004	,005	,656	1	,418	,996
	c4_RI	-,196	2,226	,008	1	,930	,822
	Med	1,132	,784	2,088	1	,148	3,103
	Reinduktion	-,447	,923	,235	1	,628	,639
	HCQ	1,194	,651	3,359	1	,067	3,300
	Konstante	-,307	1,224	,063	1	,802	,736
Schritt 2 ^a	nephrotisch	-1,244	,854	2,124	1	,145	,288
	Serositis	-1,118	,628	3,174	1	,075	,327
	PU_RI	,000	,000	,068	1	,795	1,000
	dsDNA_RI	-,004	,004	,659	1	,417	,996
	Med	1,129	,783	2,078	1	,149	3,093
	Reinduktion	-,470	,886	,281	1	,596	,625
	HCQ	1,186	,645	3,383	1	,066	3,273
	Konstante	-,336	1,179	,081	1	,775	,714
Schritt 3 ^a	nephrotisch	-1,337	,779	2,944	1	,086	,263
	Serositis	-1,075	,606	3,151	1	,076	,341
	dsDNA_RI	-,004	,004	,870	1	,351	,996
	Med	1,144	,783	2,134	1	,144	3,140
	Reinduktion	-,537	,851	,398	1	,528	,585
	HCQ	1,231	,623	3,898	1	,048	3,424
	Konstante	-,414	1,143	,131	1	,717	,661
Schritt 4 ^a	nephrotisch	-1,494	,743	4,050	1	,044	,224
	Serositis	-1,092	,604	3,267	1	,071	,335

	dsDNA_RI	-,004	,004	1,038	1	,308	,996
	Med	1,126	,778	2,091	1	,148	3,083
	HCQ	1,169	,609	3,689	1	,055	3,218
	Konstante	-,393	1,139	,119	1	,730	,675
Schritt 5 ^a	nephrotisch	-1,504	,735	4,192	1	,041	,222
	Serositis	-1,143	,596	3,685	1	,055	,319
	Med	1,229	,762	2,597	1	,107	3,417
	HCQ	1,203	,602	3,989	1	,046	3,330
	Konstante	-,796	1,067	,557	1	,456	,451

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: nephrotisch, Serositis, PU_RI, dsDNA_RI, c4_RI, Med, Reinduktion, HCQ.
Tab. 4.11 binär logistische Regression „Rückwärts LR“ mit den signifikanten Parametern anhand der Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität.

Die Parameter, welche die Vorhersagegenauigkeit am stärksten verbessern, sind das Vorhandensein einer großen Proteinurie und einer Serositis zum Initialzeitpunkt sowie die Gabe von HCQ und das Medikament, welches zur Remissionsinduktion verwendet wurde.

Dieses Ergebnis wird durch Analyse mit der Methode „Vorwärts LR“ bestätigt, bei der auch das Vorhandensein einer nephrotischen Proteinurie und einer Serositis als Parameter mit dem besten Vorhersagewert ermittelt wurden.

Dieses Resultat zeigt den großen therapeutischen Nutzen von Antimalariamitteln bei der Behandlung des SLE und stützt somit die allgemeine Empfehlung für den breiten Einsatz in diesem Bereich. Wie oben schon diskutiert, wird das schlechtere Outcome der Patienten, die Cyclophosphamid als Induktionstherapeutikum erhalten haben, am ehesten dadurch erklärt, dass dieses Medikament vor allem bei schweren Verläufen zum Einsatz kommt.

Hier wird auch wieder deutlich, dass die Nephritis die zentrale und prognostisch bedeutsamste Organbeteiligung beim SLE ist und nicht nur organspezifische Schäden verursacht, sondern auch für den Verlauf der Grunderkrankung entscheidend ist. Auch wenn die weiteren renalen Größen zum Zeitpunkt nach RI und die Notwendigkeit einer Reinduktion bei schlechtem Ansprechen, einer PU > 0,8-1,0 g/d nach einem Jahr oder einem renalem Rezidiv schon in den früheren Schritten eliminiert wurden, ist eine initiale Proteinurie im nephrotischen Bereich mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert.

Zudem zeigen diese Ergebnisse auch, dass eine Entzündung der serösen Häute stark mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert ist. Diese Organbeteiligungen können wegweisend für die frühe Diagnose eines Schubes sein, wodurch auf diesen schneller reagiert werden kann.

4.4 Subgruppenanalyse der LN-Klassen

Für diese Analyse wurde unser Patientenkollektiv anhand der Biopsieergebnisse in 3 Gruppen eingeteilt. Es wurde unterschieden zwischen den prognostisch günstigen LN-Klassen I und II, den proliferativen Klassen III und IV sowie den Klassen V und VI mit fortgeschrittenen strukturellen Organschäden. Letztere wurden aufgrund der geringen Fallzahl zusammengefasst, wobei jedoch angemerkt werden muss, dass diese Klassen aufgrund ihrer unterschiedlichen Prognose und Therapie in der klinischen Versorgung getrennt zu betrachten sind.

Über einen Chi-Quadrat-Test wurde zu Beginn überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen den LN-Klassen und dem späteren Erreichen einer Remission bzw. einer niedrigen Krankheitsaktivität gibt. Anhand der EULAR-Kriterien wiesen 60,7% der Patienten mit Klassen I oder II eine Remission (CR oder PR) auf, wobei es bei Klasse III/IV 53,2% und bei Klasse V/VI 55,5% waren. Dieser Zusammenhang war mit $p=0,373$ nicht signifikant. Bei Analyse gemäß dem ECS ergaben sich kaum Unterschiede ($p=0,994$) zwischen den Gruppen: 64,3% Remission (CR oder PR) in Klasse I/II, 61,7% in Klasse III/IV, 66,7% in Klasse V/VI. Auch über die allgemeine Krankheitsaktivität anhand der Kriterien für eine low activity disease ließ sich durch die Zuordnung zu den LN-Klassen keine prädiktive Aussage treffen. Mit einem p-Wert von 0,884 wurde das Signifikanzniveau deutlich überschritten. Über alle Gruppen hinweg wurden in ca. 60% die geforderten Werte erfüllt. Auch wenn die Zuteilung zu den LN-Klassen in unserer Arbeit keine sicheren prädiktiven Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf zulässt, gibt es jedoch durchaus einige Befunde, die sich zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden.

So ist der histologisch bestimmte Aktivitätsindex bei Patienten mit Lupusnephritis Klasse I und II mit $4,1 \pm 2,4$ deutlich geringer als bei den proliferativen Klassen III und IV mit $10,1 \pm 5,7$. Dazwischen liegt mit $6,0 \pm 5,2$ die Klassen V ($p=0,004$). Die Betrachtung des Chronizitätsindex lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,587$). Dieser war bei Klasse I/II mit $1,3 \pm 1,1$ jedoch auch geringer als bei Klasse III/IV mit $1,6 \pm 1,2$. Bei den Patienten mit Klasse V betrug er $0,8 \pm 0,7$. Diese Werte spiegeln gut die pathologischen Vorgänge wieder, da bei Klasse I/II nur mesangiale Veränderungen auftreten, wohingegen bei Klasse III/IV die Glomerula stärker geschädigt sind. Klasse V ist charakterisiert durch die Schädigung der Podozyten sowie subepitheliale Ablagerungen.

Des Weiteren stellen sich die initialen renalen Parameter different zwischen den verschiedenen Klassen dar. So weisen Patienten mit Klasse I/II mit einer Kreatinin-Konzentration von $92,4 \pm 67,8 \mu\text{mol/l}$ niedrigere Werte auf als Betroffene mit Klasse III/IV ($102,9 \pm 58,3 \mu\text{mol/l}$). Deutlich darunter liegen mit $70,8 \pm 17,6 \mu\text{mol/l}$ die Klassen V und VI. Dies ist mit $p=0,073$ jedoch nicht signifikant. Dagegen sind die Werte für die Proteinurie mit $p<0,001$ und die PKR mit $p<0,001$ hochsignifikant different. Auch hier weisen Patienten mit Klasse I/II mit $674,8 \pm 754,5 \text{ mg/d}$ und $52,6 \pm 36,3 \text{ mg/mmol}$ die besten Werte auf. Klasse III und IV liegen mit einer täglichen Proteinurie von $2469,3 \pm 2411,1 \text{ mg}$ deutlich über diesen Werten und haben zudem mit $417,9 \pm 422,8 \text{ mg/mmol}$ die schlechteste PKR. Bei den Klassen V und VI lässt sich mit $3677,0 \pm 3241,6 \text{ mg/d}$ die stärkste Eiweißausscheidung nachweisen, wobei die PKR mit $165,6 \pm 121,0 \text{ mg/mmol}$ noch deutlich unter der Ratio von Klasse III/IV liegt. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung des Ausmaßes der Erythrozyturie: In Klasse I/II liegen die Werte bei $137,3 \pm 437,3/\mu\text{l}$, wohingegen es bei Klasse III/IV $301,1 \pm 602,9/\mu\text{l}$ sind. Patienten mit Klasse V oder VI weisen nur $90,1 \pm 109,4/\mu\text{l}$ auf ($p=0,001$). Diese Ergebnisse korrelieren mit den histologischen Befunden der Klassen, da durch fortschreitenden Funktionsverlust und hohe Aktivität pathologischere Werte zu erwarten sind.

Auch im Hinblick auf die immunologischen und hämatologischen Initialwerte gab es signifikante Unterschiede zwischen den Klassen. Patienten mit Klasse I/II wiesen einen CH50-Wert von $39,8 \pm 21,1 \text{ U/ml}$ auf. Bei Klasse V/VI lag dieser bei $23,0 \pm 22,5 \text{ U/ml}$ und bei Klasse III/IV bei nur $19,6 \pm 18,8 \text{ U/ml}$ ($p=0,003$). Betroffene mit den prognostisch günstigen Klassen I/II hatten mit einer Hämoglobinkonzentration von $8,9 \pm 6,3 \text{ mmol/l}$ ($\text{Hk}=36,5 \pm 5,8\%$) die höchsten Werte. Bei Klasse V/VI betrug die Konzentration $7,3 \pm 1,1 \text{ mmol/l}$ ($\text{Hk}=35,2 \pm 5,3\%$). Auch hier waren die Werte der Klassen III und IV am schlechtesten: $\text{Hb}=6,7 \pm 1,3 \text{ mmol/l}$, $\text{Hk}=32,7 \pm 5,7\%$. Diese Unterschiede waren mit $p=0,009$ für Hämoglobin und $p=0,015$ für den Hämatokrit signifikant.

Hervorzuheben ist zudem, dass in Abhängigkeit der LN-Klassen verschiedene Wege der Remissionsinduktion gewählt wurden ($p=0,043$). Die Klassen III und IV wurden in 80,1% der Fälle mit Cyclophosphamid therapiert. Diese Option wurde bei den Klassen I und II nur in 53,6% der Fälle gewählt. Hier wurden bei den restlichen Patienten Alternativen wie Mycophenolat Mofetil, Azathioprin oder Hydroxychloroquin eingesetzt. Bei Klasse V oder VI wurde dann wieder zu 66,7% Cyclophosphamid zur Induktionstherapie verwendet. Dies spiegelt auch die aktuellen Therapieempfehlungen wieder, laut denen Cyclophosphamid erst bei schweren und lebensbedrohlichen Organbeteiligungen eingesetzt werden soll. Bei

leichteren Verläufen können jedoch auch die oben genannten Alternativpräparate eingesetzt werden. So wird ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten erreicht.

Auch bei Vergleich der Proteinurie nach Remissionsinduktion lassen sich Unterschiede zwischen den Gruppen finden: Patienten mit Klasse I und II scheiden nur $715,8 \pm 932,6$ mg/d aus, wohingegen es bei Klasse III/IV $1475,0 \pm 2063,1$ mg/d und bei Klasse V/VI $1430,8 \pm 1349,8$ mg/d sind. Dieser Zusammenhang liegt mit $p=0,064$ knapp über die Signifikanzniveau. Teilt man die Klassen jedoch anhand der Veränderung der Proteinurie in Gruppen ein (Abfall < 300 mg/d, konstant niedrig: $PU \leq 500$ mg/d, Abfall > 300 mg/d, Anstieg) wird ein Wert von $p=0,020$ erreicht. Hierbei ist die Reduktion der täglichen Eiweißausscheidung bei den höheren Klassen deutlich stärker (Klasse I/II: $-34,7 \pm 1310$ mg/d; Klasse III/IV: $-881,0 \pm 2587,1$ mg/d; Klasse V/VI: $-2648,6 \pm 3424,2$ mg/d), da diese initial höhere Werte aufwiesen. Dies spricht aber für ein gutes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie, wodurch sich auch die geringen Unterschiede im Outcome gemäß der Remissionsscores erklären lassen.

Bei Betrachtung der Endwerte gibt es zwischen den Gruppen nur geringfügige Unterschiede. Hierbei weisen Patienten mit Klasse I und II höhere Werte für den ANA-Titer ($p=0,056$) und dsDNA-AK ($p=0,056$) auf, wobei dies nicht signifikant ist. Lediglich die Werte für CH50 sind bei Klasse I/II mit $43,1 \pm 17,1$ U/ml signifikant ($p=0,028$) niedriger als bei Klasse III/IV ($50,9 \pm 15,4$ U/ml) oder Klasse V/VI ($54,4 \pm 8,4$ U/ml). Eine mögliche Erklärung hierfür ist wohl die schwächere immunsuppressive Therapie zur Remissionsinduktion. Da sich aus den höheren Titern jedoch kein schlechteres Outcome ergibt, können diese Werte zugunsten einer nebenwirkungsärmeren Therapie akzeptiert werden. Zuletzt ergab sich bei der Analyse, dass lediglich Patienten mit Klasse V oder VI zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung eine Leukopenie aufwiesen. Dies war mit $p<0,001$ zwar statistisch signifikant, kann aber auch an der geringen Fallzahl liegen. Zwischen den Klassen I/II und III/IV gab es in dieser Hinsicht keine Unterschiede.

4.5 Korrelation von Parametern

Abschließend wurde noch analysiert, ob es Korrelationen zwischen Parametern gibt, die für chronische Schäden stehen bzw. die Krankheitsaktivität widerspiegeln. Als Surrogatparameter für chronische Schäden wurden GFR, Kreatinin, der Chronizitätsindex, sowie der SLICC herangezogen. Die Analyse nach Pearson lieferte folgendes Ergebnis, welches in Tabelle 4.12 dargestellt wird:

Korrelationen		Chronizitätsindex	Krea_i	GFR_i	SLICC_i
Chronizitätsindex	Korrelation nach Pearson	1	,427**	-,699**	,104
	Signifikanz (2-seitig)		,007	,000	,529
	N	39	39	27	39
Krea_i	Korrelation nach Pearson	,427**	1	-,754**	,239*
	Signifikanz (2-seitig)	,007		,000	,015
	N	39	104	55	104
GFR_i	Korrelation nach Pearson	-,699**	-,754**	1	-,187
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000		,172
	N	27	55	55	55
SLICC_i	Korrelation nach Pearson	,104	,239*	-,187	1
	Signifikanz (2-seitig)	,529	,015	,172	
	N	39	104	55	105

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tab. 4.12 Korrelation von Parametern, welche chronische Organschäden widerspiegeln

Hierbei zeigt sich, dass vor allem die renalen Parameter und der biopsische Befund des Chronizitätsindex hochsignifikant miteinander korreliert sind. Der Zusammenhang mit dem allgemeinen Schädigungsindex SLICC ist hingegen schwächer. Der histologische Schädigungsindex spiegelt also auch sehr genau Funktionseinschränkungen wieder, welche durch die Erkrankung entstanden sind. Die geringere Korrelation zum SLICC kann dadurch erklärt werden, dass in diesen nicht nur die renale Beteiligung eingeht, sondern er pathologische Veränderungen in allen Organsystemen erfasst.

Analog hierzu wurden Parameter, welche die Krankheitsaktivität widerspiegeln, betrachtet. Folgende Tabelle (Tab. 4.13) zeigt die Korrelation von Aktivitätsindex, dsDNA-AK, C3, C4 und SLEDAI:

		Korrelationen				
		Aktivitätsindex	dsDNA _i	C3 _i	C4 _i	SLEDAI _i
Aktivitätsindex	Korrelation nach Pearson	1	,298	-,080	-,118	,327*
	Signifikanz (2-seitig)		,073	,662	,521	,048
	N	37	37	32	32	37
dsDNA _i	Korrelation nach Pearson	,298	1	-,303**	-,412**	,279**
	Signifikanz (2-seitig)	,073		,004	,000	,004
	N	37	102	88	88	102
C3 _i	Korrelation nach Pearson	-,080	-,303**	1	,650**	-,295**
	Signifikanz (2-seitig)	,662	,004		,000	,005
	N	32	88	89	89	89
C4 _i	Korrelation nach Pearson	-,118	-,412**	,650**	1	-,327**
	Signifikanz (2-seitig)	,521	,000	,000		,002
	N	32	88	89	89	89
SLEDAI _i	Korrelation nach Pearson	,327*	,279**	-,295**	-,327**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,048	,004	,005	,002	
	N	37	102	89	89	105

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 4.13 Korrelation von Parametern, welche die Krankheitsaktivität widerspiegeln

Bei Auswertung dieser Werte zeigt sich, dass die immunologischen Parameter stark voneinander abhängen, jedoch auch gut mit der allgemeinen Krankheitsaktivität korrelieren, welche durch den SLEDAI dargestellt wird. Der in der Nierenbiopsie bestimmte Aktivitätsindex weist nur eine schwächere Korrelation mit dem SLEDAI auf und ist von den immunologischen Parametern weitestgehend unabhängig.

Dieses Ergebnis deckt sich somit mit den Ergebnissen der Auswertung von Parametern, welche chronische Schäden anzeigen. Die immunologischen Parameter und der SLEDAI beschreiben systemische Veränderungen und sind somit stark miteinander korreliert, wohingegen der Aktivitätsindex nur renale Veränderungen widerspiegelt.

Zusammenfassend lässt sich also konstatieren, dass es mehrere Parameter gibt, welche chronische Schäden oder die Krankheitsaktivität abbilden und hierbei auch systemische und lokale Befunde miteinander korreliert sind. Die Korrelation ist jedoch ausgeprägter, wenn man allgemeine Parameter und spezifische Organbefunde nicht zusammenfasst.

Beide histologischen Indices sind mit $p=0,531$ nicht signifikant miteinander korreliert. Eine hohe Krankheitsaktivität zieht folglich nicht zwingend chronische Organschäden nach sich. Es bestehen, außer der inversen Korrelation ($r=-0,203$) von dsDNA-AK und Serumkreatinin, keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Aktivitäts- und Chronizitätsparametern.

5. Diskussion

5.1 Vergleich der Remissionsraten mit denen anderer Studien

In unserer Studie wurde das renale Outcome anhand der Remissionskriterien der European league against rheumatism und dem European Consensus Statement bestimmt. Beide Beurteilungssysteme waren hochsignifikant miteinander korreliert ($p=0,01$) und bildeten folglich äquivalent ab, ob bei einem Patienten eine renale Remission vorliegt. Dies zeigt Tabelle 5.1, in der die Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Remissionsgruppen anhand beider Methoden gegenübergestellt ist:

EULAR * ECS Kreuztabelle

		ECS			
		keine Remission	partielle Remission	komplette Remission	Gesamt
EULAR	keine Remission	36	5	8	49
	partielle Remission	3	2	0	5
	komplette Remission	2	16	33	51
Gesamt		41	23	41	105

Tab. 5.1 Vergleich der Remissionsraten anhand der EULAR- und ECS-Kriterien

Bei beiden Systemen liegt bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine komplette Remission vor, jedoch konnte auch bei ca. der Hälfte der Patienten keine Remission erreicht werden. Auffallend ist, dass bei der Einteilung anhand der EULAR-Kriterien fast keine Patienten zur Gruppe der partiellen Remission gehören. Dies liegt daran, dass auch für eine partielle Remission noch eine annähernd normale GFR gefordert wird. Dies ist jedoch bei einer doch signifikanten Eiweißausscheidung mit einer Protein-Kreatinin-Ratio ≥ 50 mg/mmol nur selten gegeben. Lediglich ein Drittel der Patienten mit PKR-Werten über diesem Cutoff weisen noch eine physiologische GFR auf. Die Unterscheidung zwischen partieller und kompletter Remission folgt bei den ECS-Kriterien der Proteinurie und wird nur über die verschiedenen Grenzwerte definiert. Dadurch gelingt eine differenziertere Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen, wodurch die ECS-Kriterien wohl die praktikablere Option darstellen, um eine renale Remission zu beurteilen.

In der Studie von Dall'Era et al. aus dem Jahr 2015 konnte bei 52 Patienten (68%) ein gutes langfristiges renales Outcome erreicht werden. Als Kriterium hierfür wurde die Konzentration des Serum-Kreatinins 7 Jahre nach Studieneintritt verwendet. Als Cut-off wurde ein Wert von 1,0 mg/dl festgesetzt (Dall'Era et al. 2015). Im Vergleich zu unserer Arbeit konnte ein positives Outcome für mehr Patienten erreicht werden, wobei, aber vor allem bei Verwendung der ECS-Kriterien, die Werte nicht stark divergieren, da hier 60,9% unserer Patienten in Remission waren. Auch in unserer statischen Analyse konnte nachgewiesen werden, dass das Serum-Kreatinin initial und nach RI signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer Remission hat, jedoch spielten auch andere renale Parameter wie eine Proteinurie oder hämatologische Befunde eine Rolle. Da hier nur ein Parameter für die Beurteilung des Outcomes herangezogen wurde, konnten dadurch wohl mehr Patienten die Kriterien erfüllen, die bei mehreren betrachteten Werten ausgeschieden wären. Problematisch ist hierbei zudem die Verwendung der Kreatinin-Konzentration, die zwar direkt mit der Nierenfunktion zusammenhängt, jedoch auch durch Unterschiede in Ernährung und Körperzusammensetzung beeinflusst wird. Außerdem steigt die Konzentration im Serum erst bei stärkerer renaler Schädigung an, da zu Beginn die noch funktionstüchtigen Glomerula den Ausfall anderer Bereiche kompensieren können und so ein „kreatininblinder Bereich“ entsteht. Ein weiterer Grund für die höheren Remissionsraten ist im Studiendesign zu finden. So wurde als Endpunkt die Nierenfunktion nach 7 Jahren nach Studieneintritt bestimmt. In unserer Arbeit geht bei vielen Patienten die Krankheitsdauer deutlich über diesen Zeitraum hinaus, wodurch potenziell auch vermehrt Organschäden auftreten und mit den allgemeinen Degenerationserscheinungen kumulieren.

In der Studie zum Vergleich von histologischen mit klinischen Remissionskriterien von Malvar et al. erfüllten 40,1% der Patienten die Kriterien für eine komplette Remission. Hierbei handelte es sich um eine Proteinurie von < 500 mg im 24h-Sammelurin und eine Verbesserung oder Erhalt des Serum-Kreatinin-Spiegels (Malvar et al. 2017). Diese Werte wurden 6 Monate nach Beginn der Induktionstherapie erhoben. Die Voraussetzungen decken sich mit den Forderungen im ECS für eine partielle Remission, welche in unserem Patientenkollektiv 60,9% erfüllten. Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Outcome in der Vergleichsstudie ist, dass die Patienten hier nur Klasse III und IV einer LN aufwiesen und der Chronizitätsindex initial mit $2,6 \pm 1,7$ und mit $4,0 \pm 1,5$ nach Remissionsinduktion (Malvar et al. 2017) deutlich über den Werten in unserer Kohorte lag.

Neben den dargestellten renalen Remissionskriterien wurde zusätzlich im Hinblick auf die Grunderkrankung bestimmt, ob bei den Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden konnte. Hierfür wurde gefordert, dass der SLEDAI maximal 4 Punkte beträgt, wobei keine Aktivität in Niere, ZNS, Herz, Lunge und Gastrointestinaltrakt sowie keine hämolytische Anämie oder eine Vaskulitis vorliegen durfte. Im PGA war höchstens 1 Punkt erlaubt. Zudem durfte im Vergleich zur Voruntersuchung keine neue Aktivität aufgetreten sein. Für die Erfüllung dieser Kriterien durften die Patienten maximal 7,5 mg/d Prednisolon einnehmen, wobei eine gute Therapieverträglichkeit gefordert wurde. In unserer Patientengruppe erfüllten diese Kriterien 61 Patienten (58,1%).

Diese Definition einer niedrigen Krankheitsaktivität wurde 2016 von Franklyn et al. erstellt und validiert. In ihrer Studie erfüllten 169 Patienten (88,5%) diese Forderungen mindestens zum Zeitpunkt einer Vorstellung, wobei sie im Schnitt bei $3,1 \pm 4,5$ Vorstellungen eine niedrige Krankheitsaktivität aufwiesen. Die niedrigeren Werte bei unserer Studie sind darauf zurückzuführen, dass diese Kriterien nur zu einem Zeitpunkt, nämlich zur letzten Vorstellung in der Klinik, überprüft wurden. In der Studie von Franklyn et al. betrug die mittlere Dauer einer Episode mit niedriger Aktivität $0,3 \pm 0,25$ Jahre (Franklyn et al. 2016). Nimmt man diesen Zeitraum auch für unsere Arbeit an, ist es sehr gut möglich, dass einige Patienten die Voraussetzungen zwischenzeitlich erfüllt haben, zum Zeitpunkt der Datenerhebung jedoch gerade eine Phase mit höherer Aktivität durchlebt haben.

Setzt man diese renalen Remissionsscores mit den allgemeinen Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität in Beziehung zeigt sich, dass Patienten die in renaler Remission sind, auch häufig eine low activity disease aufweisen. So erfüllen bezüglich der EULAR-Kriterien 66,7% der Patienten in CR diese Voraussetzungen, wobei es bei Patienten, bei denen keine Remission erreicht werden konnte, nur 53,1% sind. Dieser Zusammenhang ist mit $p=0,081$ jedoch nicht signifikant. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch anhand der Zuteilung nach dem ECS: Patienten in CR weisen zu 68,3% eine niedrige Krankheitsaktivität auf. Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen nur in 48,8% der Fälle. Auch hier wird jedoch mit $p=0,198$ das Signifikanzniveau überschritten.

Abschließend ist hier jedoch noch anzumerken, dass es gewisse Limitationen in der Aussagekraft unserer Studie in Bezug auf die Remissionskriterien gibt. Nach der Diagnosestellung wurden im Verlauf nur zu zwei Zeitpunkten (nach RI und zur letzten Vorstellung) die beschriebenen Parameter erhoben und der Remissionsstatus nur einmalig zum Endzeitpunkt bestimmt.

5.2 Betrachtung der demographischen Parameter

Die Analyse der demographischen Daten unserer Patienten ergab einen starken Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und einem positiven Outcome im Krankheitsverlauf. Bei Anwendung der EULAR-Kriterien waren die Patienten, die in Komplettemission gebracht werden konnten, mit im Schnitt $46,6 \pm 14,2$ Jahren ungefähr 10 Jahre jünger als Patienten, welche die Kriterien nicht erfüllten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Laufe des Lebens Noxen und pathologische Einflussfaktoren kumulieren und so degenerative Prozesse zu Organschäden führen. Zudem ist ein höheres Lebensalter auch in der Regel mit einem längeren Erkrankungszeitraum assoziiert ($r=0,295$; $p=0,003$), wodurch zudem vermehrt krankheitsbedingte Schäden auftreten.

Ähnliche Befunde wurden auch in einer retrospektiven Studie hispanisch-stämmiger Patienten gefunden. Ein höheres Patientenalter war hierbei ein signifikanter Risikofaktor für renale Schübe ($p=0,03$) und eine Niereninsuffizienz ($p=0,05$) (Mejia-Vilet et al. 2016).

Anzumerken ist aber auch, dass in unserer Arbeit das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie die Einteilung in einen early, normal oder late onset keine signifikanten Beziehung zum weiteren Verlauf hatten. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die Studie von Fernandes das Neves et al.: Hier zeigte weder das Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung ($p=0,50$), noch das Alter bei renaler Manifestation ($p=0,38$) eine signifikante Beziehung zur Langzeitremission (Fernandes das Neves et al. 2015).

Aus unseren Daten und den Ergebnissen der anderen Studien lässt sich schließen, dass vor allem das absolute Patientenalter zum Zeitpunkt der Remissionsbeurteilung einen wichtigen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome darstellt.

Direkt damit assoziiert ist eine längere Krankheitsdauer, welche in unserer Analyse für beide Scores ein hochsignifikanter Prädiktor für das Nichterreichen einer Remission war. So betrug die Krankheitsdauer bei Patienten in CR im Schnitt 12 Jahre, wohingegen es bei negativen Outcome über 18 Jahre waren. Eine Erklärung hierfür liefert die Studie von Malvar et al., in der gezeigt wurde, dass bei jedem renalen Schub chronische strukturelle Organschäden entstehen, die sich summieren und im Verlauf zu einer Niereninsuffizienz führen. Selbst bei klinischer Remission, die über eine geringere Proteinurie und Serum-Kreatinin-Spiegel definiert wurde, stieg der Chronizitätsindex als Marker für organische Schäden trotzdem an (Malvar et al. 2017).

Bestätigt werden diese Annahmen durch eine große klinische Studie, in der fast 2000 Patienten eingeschlossen wurden. Hier wurde neben anderen Parametern auch ein längeres Vorliegen einer Lupusnephritis als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer schweren Niereninsuffizienz ausgemacht (Yang et al. 2015).

Des Weiteren wurde noch analysiert, ob das Geschlecht der Patienten einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Passend zum typischen Bild bei Autoimmunerkrankungen waren in unserer Kohorte deutlich mehr Frauen (78,1%) vertreten. Diese zeigten in der Regel leichtere Verläufe und erfüllten häufiger die Remissionskriterien. Jedoch wurde bei beiden Scores das Signifikanzniveau knapp überschritten und der Zusammenhang von Geschlecht und renalen Outcome war somit nicht signifikant.

In mehreren Arbeiten konnte das Geschlecht jedoch als signifikanter Faktor herausgearbeitet werden. So hatten die Männer in einer Studie schlechtere Werte für die tägliche Proteinurie und das Serum-Kreatinin (Tang et al. 2015), welche beide zentrale Remissionskriterien in unserer Arbeit waren. Ein schlechteres renales Outcome bei männlichen Patienten konnte mit $p=0,037$ in einer weiteren retrospektiven Studie mit 135 Patienten ermittelt werden (Mahmoud et al. 2015). Auch bei einem längeren follow up von 10 Jahren wiesen Frauen deutlich häufiger ($p=0,023$) eine persistierende Remission auf (Barber et al. 2006).

5.3 Betrachtung der histologischen Befunde

Den Goldstandard zur Diagnosesicherung und Einteilung der LN-Klassen stellt eine perkutane Nierenbiopsie mit folgender histologischer Aufarbeitung dar. Anhand dieser Untersuchung wurde neben der ISN/RPS-Klassifikation auch der Aktivitäts- und Chronizitätsindex bestimmt. Diese geben Aufschluss über aktive Läsionen und Zeichen chronischer Veränderungen.

Die Einteilung der Patienten in die prognostisch günstigen Klassen I und II, die proliferativen Klassen III und IV, welche sich in der Regel durch schwerere Verläufe auszeichnen sowie Klasse V mit subepithelialen Immunablagerungen und Klasse VI als fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, erbrachte in unserer Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich des langfristigen Outcomes der Betroffenen. Weder bei Betrachtung der renalen Remissionskriterien noch bei der allgemeinen Krankheitsaktivität ließen sich gravierende

Differenzen ausmachen. Dies ist aber auch auf die heterogene Verteilung der LN-Klassen zurückzuführen: So wiesen 85,8% der Patienten die Klassen II-IV auf, wohingegen Klasse I, V und VI nur sehr selten vorkamen. Zudem wurden eventuelle Rebiopsien im Verlauf nicht berücksichtigt. Dies limitiert natürlich auch die Aussagekraft unserer Studie in Bezug auf diesen Parameter.

In der Literatur lassen sich hierzu stark divergierende Aussagen finden. Hanly et al. fanden in ihrer Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den ISN/RPS-Klassen und dem Auftreten einer endgradigen Niereninsuffizienz oder dem Gesamtüberleben (Hanly et al. 2016). Jedoch konnten sie mit einer univariaten Analyse zeigen, dass Patienten mit Klasse IV im Vergleich mit den anderen Klassen häufiger eine Niereninsuffizienz entwickelten.

Dieses Ergebnis wird von mehreren Studien gestützt, in denen Patienten mit Klasse IV, besonders Klasse IV-S, ein schlechteres renales Outcome und Überleben hatten (Yokoyama et al. 2004, Mok et al. 1999). Eine Subgruppenanalyse unserer Daten erbrachte hierzu jedoch keine signifikanten Ergebnisse, auch wenn Patienten mit Klasse IV seltener eine Remission erreichten. In der Studie von Faroque et al. litten Patienten mit Klasse III und IV häufiger an einer chronischen Niereninsuffizienz als Betroffene mit Klasse I/II (Faroque et al. 2016). Dagegen wurde in einer anderen Studie Klasse III als protektiver Faktor dargestellt. Diese Patienten entwickelten seltener eine chronische oder terminale Niereninsuffizienz und zeigten eine geringere Mortalität (Fatemi et al. 2013).

Auf Boden dieser diskordanten Ergebnisse lässt sich ehesten als allgemein akzeptiert konstatieren, dass Patienten mit Klasse IV häufiger ein negatives Outcome haben, wobei auch deutlich wird, dass sich allein auf Basis der LN-Klasse nur eingeschränkt prädiktive Aussagen treffen lassen.

In der von uns durchgeführten Subgruppenanalyse zeigten sich einige Unterschiede bezüglich der initialen Parameter zwischen den LN-Klassen. So wiesen die Patienten mit Klasse III/IV einen deutlich höheren Aktivitätsindex auf als die restlichen Klassen. Auffällig war, dass das Ausmaß der Proteinurie mit steigender Klasse deutlich zunahm (I/II: 674,8 mg/d; III/IV: 2469,3 mg/d; V: 3677,0 mg/d) und häufiger bis in den nephrotischen Bereich anstieg (I/II: 0%; III/IV: 25,0%; V: 44,4%). Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen von Mavragani et al. Bei Klasse III/IV ließ sich hier anhand der steigenden Kreatinin-Konzentration und der Proteinurie schon eine eingeschränkte Nierenfunktion nachweisen. Im nephrotischen Bereich lag die Eiweißausscheidung jedoch erst bei Klasse V (Mavragani et al. 2015).

Die pathologischsten Werte bei den immunologischen und hämatologischen Befunden sowie der PKR und der Erythrozyturie wiesen die Klassen III und IV auf. Auch dies deckt sich mit den Aussagen der oben genannten Studie, bei der vor allem bei den Klassen III und IV erhöhte Titer für dsDNA-AK nachgewiesen wurden. Die in der Studie beschriebenen klinisch sichtbaren Zeichen, sowie deren Assoziation zu bestimmten LN-Klassen (II: kein Erythem; III/IV: muskuloskelettale Beschwerden; V: Erythem aber keine muskuloskelettalen Beschwerden) (Mavragani et al. 2015) konnten in unserer Analyse nicht bestätigt werden.

Wie oben beschrieben unterschied sich der Aktivitätsindex zwar zwischen den LN-Klassen. Im Hinblick auf das spätere Erreichen einer Remission ließ er in unserer Analyse jedoch keine Aussage zu. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Malvar et al. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass biopsische Befunde, die nach der Remissionsinduktion erhoben wurden nicht mit der langfristigen renalen Prognose korrelieren. Auch wenn die Patienten klinisch gut auf die Therapie ansprechen und der Aktivitätsindex stark abfiel, ließen sich strukturelle Organschäden dennoch nicht vermeiden (Malvar et al. 2017).

In der Arbeit von Pinto Penaranda et al. konnte ein Aktivitätsindex > 8 als Risikofaktor für das Versagen der Induktionstherapie und somit geringere Remissionsraten bestimmt werden. In der folgenden multivariaten Analyse war dieser Parameter jedoch nicht signifikant (Pinto Penaranda et al. 2014).

Ganz im Gegensatz dazu ist der Chronizitätsindex ein hervorragender Prädiktor für den Krankheitslauf und das renale Outcome der Patienten. So war der Index in unserer Studie bei Patienten, bei denen eine Remission erreicht werden konnte, signifikant niedriger als bei den anderen Betroffenen. Bei Analyse gemäß den EULAR-Kriterien wurde er in der Regressionsanalyse bis zum letzten Schritt mit einbezogen und stellte somit einen der genauesten Vorhersagewerte für die Entwicklung der renalen Funktion dar.

Dieses Ergebnis wurde auch von mehreren anderen Studien bestätigt. So zeigte sich ein höherer Chronizitätsindex als wichtiger Risikofaktor für das Fortschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz und somit einer geringeren Chance eine renale Remission zu erreichen (Lim et al. 2018). Auch bezogen auf das renale Überleben bei Lupusnephritis stellte ein hoher Chronizitätsindex einen signifikanten Risikofaktor dar (Okuyama et al. 2009). In der Arbeit von Malvar et al. lässt sich bei Patienten, die eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten im Median ein signifikant höherer Chronizitätsindex nachweisen. Wurden Werte ≥ 4 nachgewiesen, bestand zudem ein linearer Zusammenhang zum natürlichen Logarithmus der Kreatininkonzentration (Malvar et al. 2017).

5.4 Betrachtung der renalen Parameter

Die genaueste Vorhersage des Erreichens einer Remission nach den oben genannten Kriterien ließ sich auf Boden der renalen Parameter zu Therapiebeginn und nach Abschluss der Remissionsinduktion treffen.

Eine zentrale Rolle spielte hier die glomeruläre Filtrationsrate und direkt davon abhängig die Kreatininkonzentration im Serum. Patienten, welche im Verlauf die Remissionskriterien erfüllten, wiesen initial und nach RI eine höhere GFR und invers damit korreliert niedrigere Kreatininwerte auf. Diese Unterschiede waren sowohl zum Initialzeitpunkt als auch nach Abschluss der Induktionsbehandlung signifikant. Die Korrelation dieser Werte war jedoch so stark, dass es prinzipiell ausreichen würde nur einen der Parameter zu bestimmen.

Auch das Ausmaß der täglichen Proteinurie war ein hervorragender Prädiktor der renalen Funktion. Hier galt auch, dass Patienten mit einer geringeren Eiweißausscheidung initial und nach RI häufiger ein positives Outcome erreichten. Ein wichtiger Cutoff scheint hierbei eine Eiweißausscheidung unterhalb des nephrotischen Bereiches ($< 3,5$ g/d) zu sein. Patienten die initial eine Proteinurie über dieser Grenze hatten, zeigten sowohl für beide renale Remissionsscores, als auch im Hinblick auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität ein signifikant schlechteres Outcome.

Hervorzuheben ist, dass zum Zeitpunkt nach der Remissionsinduktion die absoluten Werte entscheidender sind als die Entwicklung der Werte. So wiesen Patienten, die im Verlauf eine Remission erreichten, einen stärkeren Abfall der Proteinurie auf, wobei dieser Zusammenhang jedoch nicht statistisch signifikant war. Dies wurde auch bei der gruppenweisen Auswertung hier deutlich: So wurde bei einem Abfall > 300 mg/d anhand der ECS-Kriterien eine PR oder CR in 63,4% der Fälle erreicht, wohingegen es bei konstant niedrigen Werten ≤ 500 mg/d sogar 86,6% waren. Dies ist darauf zurückzuführen, dass auch bei Patienten mit schlechter renaler Funktion und initial großer Proteinurie durch die immunsuppressive Therapie eine deutliche Verminderung der Proteinurie zu erreichen ist. Die absoluten Werte können dann jedoch trotz starkem Abfall der Eiweißausscheidung immer noch im pathologischen Bereich liegen, wodurch die Remissionskriterien nicht erfüllt werden und die Patienten ein schlechteres Outcome haben.

Nur geringe Erkenntnis brachten hingegen die Analyse der Erythrozyturie, sowie der Leukozyturie und der Protein-Kreatinin-Ratio zum Initialzeitpunkt. Die PKR war nach der Remissionsinduktion signifikant unterschiedlich zwischen den Remissionsgruppen nach

EULAR und ECS, wurde jedoch wegen der starken Korrelation mit der Proteinurie im Sammelurin nicht in die Regressionsanalyse einbezogen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine gute Nierenfunktion sowohl zu Therapiebeginn, als auch nach Remissionsinduktion einen sehr guten prädiktiven Parameter für ein positives Outcome darstellt. Für die Betrachtung sollte das Serumkreatinin oder die GFR und die Proteinurie herangezogen werden.

Diese Ergebnisse werden von einer Vielzahl von Studien gestützt. So konnten Fung et al. in ihrer Arbeit zeigen, dass eine Proteinurie $< 0,6$ g/d und ein Kreatininwert < 83 $\mu\text{mol/l}$ nach 12 Monaten seit Diagnosestellung die besten Prädiktoren eines guten langfristig positiven Outcomes darstellen (Fung et al. 2017). In der Studie veränderten sich die Werte der Proteinurie vor allem im ersten Jahre nach Therapiebeginn und können so sinnvoll als Surrogatparameter für ein gutes Ansprechen der Induktionstherapie genutzt werden. Die Kreatininwerte schwankten bis zum Ende der Studie nach 7 Jahren, waren aber nach 12 Monaten auch relativ stabil. In der weiteren Analyse wurde gezeigt, dass die Kreatininkonzentration nach 1 Jahr seit Diagnose die bessere Sensitivität besitzt, wobei beide Parameter einen sehr hohen positiven prädiktiven Wert besitzen (Fung et al. 2017). Der optimale Cut-off der Proteinurie 12 Monate nach Diagnose war 0,57 g/d. Dies bestätigt den derzeitigen therapeutischen Zielwert von 500 mg/d, der in den meisten Studien und im klinischen Alltag verwendet wird.

In unserer Arbeit waren die GFR und das Serumkreatinin zum Initialzeitpunkt die besten Prädiktoren, wobei das Ausmaß der Proteinurie zu diesem Zeitpunkt nur in Bezug auf die ECS-Remissionskriterien signifikant war. Ähnliche Ergebnisse wurden von Korbet und Lewis gefunden: In ihrer prospektiven Analyse hatte die CR-Gruppe (Kreatinin $\leq 1,4$ mg/dl und PU $\leq 0,33$ g/d) initial deutlich geringere Kreatinin-Werte, während sich die Eiweißausscheidung zur Gruppe, welche die Remissionskriterien nicht erfüllte, nicht signifikant unterschied (Korbet und Lewis 2012). Bei Erhebung der Werte nach einer Remissionsinduktion von 6 Monaten wies die CR-Gruppe jedoch den stärkeren Abfall der Proteinurie auf und einen deutlich größeren Anteil von Patienten, bei denen die Werte mindestens halbiert werden konnten (Korbet und Lewis 2012). In unserer Analyse waren zwar nur die absoluten Werte der Proteinurie zum Zeitpunkt nach Remissionsinduktion signifikant, jedoch war auch die Abnahme der Eiweißausscheidung bei uns in der CR-Gruppe stärker ausgeprägt.

Die immense Bedeutung einer geringen Proteinurie nach Remissionsinduktion wird auch von Dall’Era et al. hervorgehoben. Eine Eiweißausscheidung von $< 0,8-1,0$ g/d nach 12 Monaten stellt in dieser Studie den besten Prädiktor für ein langfristig gute Nierenfunktion dar. Durch Betrachtung der ROC-Kurven wurde festgestellt, dass das Einbeziehen des Serumkreatinins keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte. Wurde zudem das Ausmaß der Hämaturie betrachtet, sank die Sensitivität der Vorhersage deutlich. Aus diesem Grund wird empfohlen diesen Parameter nicht als Kriterium für ein Therapieansprechen zu verwenden, da dieser zu unspezifisch ist (Dall’Era et al. 2015). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, bei denen die initiale Hämaturie auch keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Remissionsstatus hatte. Koo et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Remission der Proteinurie sowohl die allgemeine Mortalität (Risiko $\times 0,089$) als auch das Risiko einer Niereninsuffizienz (Risiko $\times 0,110$) am stärksten reduziert (Koo et al. 2016).

Im Umkehrschluss stellen natürlich eine hohe Konzentration des Serum-Kreatinins und eine ausgeprägte Proteinurie initial und nach Remissionsinduktion ungünstige prognostische Marker dar. So wurde in einer retrospektiven Studie kolumbianischer Patienten gezeigt, dass ein Anstieg der Kreatininkonzentration und ein Initialwert $> 1,2$ mg/dl mit einem schlechten Ansprechen auf die Therapie assoziiert sind (Pinto Penaranda et al. 2014). Zudem konnte bei Patienten, die initial eine tägliche Eiweißausscheidung > 1500 mg/d aufwiesen, deutlich seltener eine Remission erreicht werden (Pinto-Penaranda et al. 2015).

5.5 Betrachtung der immunologischen Parameter

Im Einzelnen wurden hier der ANA-Titer, die Konzentration der dsDNA-AK und der Komplementfaktoren bestimmt. Die Konzentration von dsDNA-AK und von C3/C4 sind mit der Krankheitsaktivität des SLE korreliert. Bei einer hohen Aktivität lassen sich hohe Werte der dsDNA-AK bestimmen, wohingegen die Komplementfaktoren verbraucht werden und so niedrige Werte nachweisbar sind. Bei unserer Auswertung der Daten war auffällig, dass Patienten, die initial eine höhere immunologische Aktivität aufwiesen im Verlauf signifikant häufiger in Remission kamen. So war der ANA-Titer bei Patienten, die in renale Remission kamen fast doppelt so hoch wie bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten. Patienten in Remission gemäß den ECS-Kriterien wiesen zudem initial signifikant höhere Konzentrationen von dsDNA-AK auf. Besonders auffällig waren hier die deutlich erhöhten Werte bei den Patienten mit partieller Remission im Vergleich zu den Patienten in NR und

CR. Diese starke Divergenz ließ sich anhand der EULAR-Kriterien nicht zeigen. Des Weiteren zeigten Patienten mit positiven renalen Outcome initial auch einen signifikant erhöhten Komplementverbrauch und somit geringere Konzentrationen der Komplementfaktoren.

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass ein positives Outcome mit einer initial höheren Krankheitsaktivität assoziiert ist. Dies ist ein Status, der gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht und somit günstigere Verläufe zulässt als eine chronische Erkrankung mit niedriger Aktivität, bei der über lange Zeit strukturelle Schäden kumulieren. Dies kann zum einen dadurch erklärt werden, dass eine hohe Krankheitsaktivität vermehrt zu Symptomen auch außerhalb des renalen Systems wie Hauterscheinungen oder muskuloskelettalen Beschwerden führt, die die Betroffenen zu einer ärztlichen Konsultation bewegen. So kann frühzeitig eine adäquate Therapie eingeleitet und dadurch chronische strukturelle Schäden vermieden werden, wodurch ein besseres langfristiges Outcome erreicht wird (Miranda-Hernandez et al. 2014). Zum anderen ist die Krankheitsaktivität, wie auch schon Malvar et al. zeigen konnten, nicht direkt mit parenchymalen Schäden korreliert. Diese können auch bei klinisch gutem Therapieansprechen auftreten (Malvar et al. 2017).

Zum Zeitpunkt nach der Remissionsinduktion lassen sich anhand der immunologischen Werte keine prädiktiven Aussagen über das renale Outcome treffen. Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant sind, ist trotzdem hervorzuheben, dass die Patienten, die im Verlauf in Remission kamen, nun eine geringere Konzentration von dsDNA-AK und einen geringeren Komplementverbrauch aufweisen. Setzt man jedoch als Endpunkt die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität ist bei Patienten mit positiven Outcome zum Zeitpunkt nach Remissionsinduktion die Konzentration von dsDNA-AK signifikant niedriger und die Konzentration der Komplementfaktoren signifikant höher.

In Bezug auf die Relevanz der initialen Werte der immunologischen Parameter als prädiktive Faktoren gibt es nur wenige Studien, deren Aussagen zusätzlich noch divergieren. In einer deutschen Follow-up-Studie, in der das Outcome von Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen wurde, zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen der Höhe der dsDNA-AK oder der Komplementkonzentration zum Diagnosezeitpunkt und dem späteren Outcome (Fiehn et al. 2003). In einer weiteren Arbeit, in der eine Kohorte von 18 Kindern mit Lupusnephritis betrachtet wurde, zeigte sich eine initial hohe Krankheitsaktivität als negativer prognostischer Faktor (Szymanik-Grzelak et al. 2016). Andere Studien (Hsieh et al. 2016, Truszevska et al. 2017) stellen jedoch die direkte Korrelation der immunologischen Parameter und der Krankheitsaktivität in Frage.

Besser ist die Datenlage jedoch, wenn man die Entwicklung der Werte speziell zum Zeitpunkt nach der Remissionsinduktion analysiert. So zeigen steigende Titer von dsDNA-AK sowie ein Abfall der Komplementfaktoren eine Exazerbation der Krankheit und eine Einschränkung der renalen Funktion im Verlauf (Swaak et al. 1986), beziehungsweise einen renalen Schub, an (Moon et al. 2013). In zuletzt genannter Studie erfolgte die Datenerhebung nach einer 6 monatigen Induktionstherapie. Ähnliche Ergebnisse wurden von Cortes-Hernandez et al. publiziert. In ihrer Studie hatten Patienten mit persistierend hohen dsDNA-AK und niedrigen Komplementkonzentrationen nach RI ein schlechtes renales Outcome (Cortes-Hernandez et al. 2003). Kann hingegen eine Normalisierung der Komplementkonzentration erreicht werden, gilt dies als Prädiktor für ein renales Ansprechen auf die Therapie (Dall'Era et al. 2011).

In unserer Arbeit ist der Zusammenhang zwischen der Entwicklung der immunologischen Parameter und der Prognose der Patienten schwächer als in den vergleichend dargestellten Studien. Als Konsens lässt sich in Bezug auf die immunologischen Parameter trotzdem konstatieren, dass ein Abfallen der AK-Titer, sowie eine Erhöhung der Komplementkonzentration im Verlauf einen Prädiktor für ein positives Outcome darstellt.

5.6 Betrachtung der hämatologischen Befunde

Da beim SLE oft auch eine Autoimmunzytopenie festzustellen ist, wurden bei unseren Patienten folgende Werte erfasst, um Assoziationen zum Remissionsstatus zu untersuchen: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl. In der Analyse zeigten sich in Bezug auf die initialen Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Remissionsgruppen. Somit war es auch nicht möglich, prädiktive Aussagen zum weiteren Verlauf auf Basis dieser Parameter zu treffen. Analog zu den immunologischen Parametern hatten Patienten, die nicht in Remission gebracht werden konnten, initial ein besseres Blutbild mit einem höheren Hb und höheren Leukozytenzahlen. Im Verlauf war allerdings die Rückbildung der Zytopenien mit einem positiven Outcome assoziiert. Dies zeigt wieder, dass eine initial hohe Aktivität, welche durch eine Immunsuppression effektiv adressiert werden kann, in der Regel mit einer günstigen Prognose einhergeht.

Wie bei diesen durchweg nicht signifikanten Ergebnissen zu erwarten war, finden sich auch nur wenige Studien, in denen Blutbildveränderungen als prädiktive Faktoren herausgearbeitet

werden konnten. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Hämoglobinkonzentration, neben anderen Parametern wie niedrigem Alter bei Diagnose, männlichem Geschlecht, hohem Blutdruck, ausgeprägter Proteinurie und Hämaturie sowie C3-Abfall, die Entwicklung einer proliferativen LN wahrscheinlicher macht (Chen et al. 2018). In einer iranischen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit initial niedrigen Hämoglobinspiegeln häufiger keine Remission oder nur eine PR erreichen (Soleymani Salehabadi et al. 2017). Cameron konnte in seiner Studie anhand der Kreatininkonzentration, der Proteinurie, sowie Blutdruck und Hämaturie zum Diagnosezeitpunkt das renale Outcome vorhersagen. Es wurde jedoch angemerkt, dass das Einbeziehen des Alters und der initialen Plättchenkonzentration die Genauigkeit der Prognose verbesserte (Cameron 1992). In Bezug auf die Leukozytenzahlen finden sich in den Studien Aussagen über den Einfluss der Grunderkrankung oder der Therapie auf die Konzentration der weißen Blutzellen, jedoch keine prädiktiven Aussagen anhand der initialen Befunde. Eine Studie zeigt eine Korrelation von Leukopenie und renaler Beteiligung (Vlachoyiannopoulos et al. 1993).

Aus dieser Betrachtung wird deutlich, dass die hämatologischen Parameter zum Initialzeitpunkt keine optimalen Prädiktoren für den weiteren Verlauf einer Lupusnephritis darstellen und somit allenfalls ergänzend herangezogen werden sollten. Können durch die Therapie jedoch eine Restitution der Werte erreicht werden, ist dies als Zeichen für einen günstigen Verlauf zu werten.

5.7 Betrachtung der klinischen Manifestationen

Als typische klinische Manifestationen des SLE wurden in unserer Arbeit eine Beteiligung des ZNS, eine Serositis, eine Vaskulitis sowie eine Beteiligung von Gelenken und Haut analysiert. Im Hinblick auf eine renale Remission fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wodurch auch keine prädiktiven Aussagen getroffen werden konnten. Lediglich in Bezug auf die Kriterien einer niedrigen Krankheitsaktivität ließ sich feststellen, dass Patienten, die initial an einer Serositis litten, seltener ein positives Outcome erreichten

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine Serositis diagnostiziert wurde, häufiger eine renale Beteiligung (Vlachoyiannopoulos et al. 1993) sowie eine chronische Niereninsuffizienz im Verlauf aufwiesen (Sui et al. 2015).

Eine neurologische Beteiligung stellte bei einer Kohorte von 25 Kindern in Bezug auf das renale Outcome einen negativen Prognosefaktor dar (Wikiera-Magott et al. 2005).

Dies wurde in einer weiteren Arbeit bestätigt, in der Patienten mit begleitender neurologischer Symptomatik häufiger eine Nierenersatztherapie benötigten (Urrestarazu et al. 2017).

Haut- und Gelenkerscheinungen treten bei sehr vielen Patienten als Frühsymptome relativ unabhängig von der Klassen der LN auf (Haddiya et al. 2013). Durch die breite Beteiligung dieser Organsysteme konnten, wie auch bei unserer Arbeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Befunde sind zu unspezifisch, um eine prädiktive Aussage zum weiteren renalen Krankheitsverlauf zuzulassen. Hierbei muss aber angemerkt werden, dass eine Vaskulitis als Sonderform einer kutanen Erscheinung die renale Prognose durchaus verschlechtert. Diese tritt bei LN in 10-40% der Fälle auf und stellt durch die Gefäßläsionen einen negativen prognostischen Faktor dar (Kaul et al. 2017).

Zusammenfassend bleibt hier zu sagen, dass extrarenale klinische Manifestationen zu unspezifisch sind, um belastbare Aussagen über das renale Outcome zuzulassen. Vor allem die häufigen Frühsymptome helfen hierbei nicht weiter, werden aber oft von Patienten selbst erkannt, was eine frühere Diagnose und Therapie bedeuten kann. Das Auftreten von viszerale Manifestationen muss weitere Untersuchungen nach sich ziehen und sorgfältig beobachtet und therapiert werden. Diese Befunde weisen auf schwere Verläufe hin, die zu Komplikationen und einem negativen Outcome führen können.

5.8 Betrachtung der Medikation

Da es sich bei der Lupus Nephritis um eine schwerwiegende und die prognostisch wichtigste Organmanifestation des SLE handelt, wurde zur Remissionsinduktion bei einem Großteil unserer Patienten gemäß der Leitlinien Cyclophosphamid eingesetzt. Dies ist ein potentes Immunsuppressivum, welches wegen potentieller Nebenwirkungen nur bei schweren SLE-Verläufen eingesetzt wird. Als Alternative zu diesem Medikament wurden bei einigen Patienten auch andere Wirkstoffe wie MMF, Azathioprin oder Ciclosporin zur Induktionstherapie verwendet. In der statistischen Analyse fiel auf, dass Patienten, welche mit Cyclophosphamid behandelt wurden, im Hinblick auf das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität signifikant schlechter abschnitten, als Patienten, welche mit den Alternativsubstanzen behandelt wurden. In Bezug auf eine renale Remission unterschieden

sich die Gruppen in Abhängigkeit von der Medikation kaum. Dies lässt sich am ehesten damit begründen, dass Cyclophosphamid wegen seines Nebenwirkungsprofils vor allem bei schweren Verläufen eingesetzt wird. Im Gegensatz dazu kommen die anderen Medikamente auch bei leichteren Verläufen zur Anwendung. Patienten, die nicht so gravierend erkrankt sind, haben natürlich auch häufig das bessere Outcome, was sich in diesen Zahlen widerspiegelt. Patienten, bei denen bei renalem Rezidiv, schlechtem Therapieansprechen oder einer PU > 0,8-1,0 g/d nach einem Jahr eine Reinduktion durchgeführt werden musste, zeigten in unserer Studie ein deutlich schlechteres Outcome. Diese Beobachtung wird von anderen Studien gestützt, die zeigen, dass ein renaler Schub nach Induktionstherapie mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergeht (Mok et al. 2004, Sprangers et al. 2012).

In einer Studie von Rathi et al. konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit leichteren Verläufen zwischen einer Induktion mit low-dose Cyclophosphamid oder MMF keine signifikanten Unterschiede sowohl im Outcome als auch in Bezug auf die meisten Nebenwirkungen nachweisen ließen. Patienten mit schweren Verläufen, gekennzeichnet durch rapid progressive GN, Serumkreatinin > 265 µmol/l, sowie neurologischer oder pulmonaler Beteiligung, wurden ausgeschlossen (Rathi et al. 2016). Diese Ergebnisse wurden von Appel et al. bestätigt. In dieser Arbeit zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in Hinblick auf Outcome und unerwünschte Ereignisse (Appel et al. 2009). In der Studie von Henderson et al. zeigte sich für MMF ein vergleichbares Outcome, jedoch geringere Raten von Störungen der ovariellen Funktion und Alopezie als bei Cyclophosphamid (Henderson et al. 2013).

Die Daten im Hinblick auf eine Induktionstherapie mit Azathioprin sind jedoch weniger positiv. Im Vergleich zu Cyclophosphamid zeigten sich in der Azathioprin-Gruppe häufiger renale Schübe und ein höherer Chronizitätsindex (Berden 2009). Aufgrund eines besseren Fertilitätserhalts stellt Azathioprin in bestimmten Situationen dennoch eine therapeutische Alternative dar. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, würde in unserer Arbeit eine Subgruppenanalyse zum Vergleich mit Cyclophosphamid keine verlässlichen Ergebnisse erbringen.

Bezüglich der Verwendung von Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A ließ sich in einer Studie zeigen, dass mit dieser Medikation sehr ähnliche Remissionsraten erreicht werden konnten wie mit Cyclophosphamid oder MMF. Bei Verwendung von Ciclosporin traten jedoch deutlich seltener unerwünschte Effekte, wie Infekte, eine Leukopenie oder Menstruationsbeschwerden auf (Zhang et al. 2016). In einer anderen Studie litten Patienten mit Calcineurininhibitoren im Vergleich zu Cyclophosphamid-Regimen jedoch häufiger unter Hypertonus, Hyperglykämien und Nephrotoxizität. Zudem gibt es für diese Substanzen keine

standardisierten Dosierungen, weshalb ein Monitoring der Wirkspiegel erfolgen muss (Fernandez Nieto und Jayne 2016).

Im Zuge der Remissionserhaltung erhielten jeweils ungefähr die Hälfte unserer Patienten Azathioprin oder MMF. Zwischen diesen beiden Therapiealternativen gab es weder im Hinblick auf eine renale Remission noch auf das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität signifikante Unterschiede. Das Outcome beider Gruppen glich sich so stark, dass beide Wirkstoffe als gleichwertige Optionen betrachtet werden können.

In der Literatur finden sich ähnliche Aussagen. Im Rahmen des MAINTAIN Nephritis Trial konnte keine Überlegenheit von MMF gegenüber Azathioprin gefunden werden (Tamirou et al. 2016). Auch Kaballo et al. konnten mit beiden Therapeutika ähnliche Remissionsraten erzielen und auch in den Endpunkten wie Mortalität oder einer Niereninsuffizienz gab es keine Unterschiede (Kaballo et al. 2016). Hingegen gibt es auch einige Studien, die einen Vorteil für MMF herausarbeiten konnten. So konnte in diesen Studien gezeigt werden, dass renale Schübe unter Azathioprin häufiger auftraten (Henderson et al. 2013) und es unter MMF seltener zu einem Versagen der Therapie kam (Dooley et al. 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Induktionstherapie Cyclophosphamid und MMF relativ gleichwertige therapeutische Optionen darstellen. Bei leichteren Verlaufsformen kann auch eine Anwendung von Ciclosporin A empfohlen werden. Für die Erhaltungstherapie sind die Daten für MMF etwas besser als für Azathioprin. Durch die geringeren Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität hat Azathioprin hier dennoch einen großen Stellenwert, wenn während einer Gravidität eine Behandlung nötig ist.

Gemäß den Leitlinien sollen Anti-Malaria-Mittel bei jedem SLE-Patienten eingesetzt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen (Fanouriakis et al. 2019). Dadurch sollen renale Rezidive sowie renale und kardiovaskuläre Schäden verhindert werden. Die Effektivität dieser Maßnahme konnte auch in unserer Arbeit bestätigt werden. Patienten, die HCQ erhielten, waren zum Endzeitpunkt häufiger in renaler Remission und wiesen eine signifikant niedrigere Krankheitsaktivität auf. Auch in weiteren Studien zeigte sich ein protektiver Effekt von HCQ in Bezug auf ein Auftreten renaler Schäden (Pons-Estel et al. 2009). In anderen Studien ließen sich weitere positive Effekte feststellen: So konnte unter HCQ eine Reduktion von Schüben und somit auch geringere Organschäden beobachtet werden. Zudem konnte unter der Therapie die Steroiddosis reduziert werden. Ein Punkt, der jedoch gewissenhaft beobachtet werden muss, ist das mögliche Auftreten einer Retinopathie, weshalb bei langfristiger Anwendung ophthalmologische Kontrollen erfolgen müssen (Ponticelli und Moroni 2017).

Häufige Komorbiditäten, die im Rahmen eines SLE oder auch durch die Therapie auftreten können, sind arterielle Hypertonie oder eine Dyslipoproteinämie. Aus diesem Grund werden als Supportivtherapie häufig ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten sowie Statine eingesetzt, um diese Erscheinungen abzumildern. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten dienen zudem der Nephroprotektion. Auch in unserer Kohorte erhielt ungefähr die Hälfte der Patienten mindestens Eines dieser Präparate. In der statistischen Aufarbeitung der Daten ließ sich feststellen, dass Patienten, die diese Medikation erhielten, jedoch ein schlechteres Outcome erreichten. Grund hierfür ist, dass die Daten der Supportivmedikation zum Endzeitpunkt erhoben wurden. Patienten, die durch die immunsuppressive Therapie nicht in Remission gebracht werden konnten, wiesen eine höhere Proteinurie, häufiger arteriellen Hypertonus und mehr chronische Schäden auf. Diese wurden mit den oben genannten Therapeutika behandelt. So relativiert sich dieser Zusammenhang: Patienten mit dieser Medikation zeigen kein schlechteres Outcome, sondern vor allem Patienten mit schlechtem Outcome bzw. Problemen im Krankheitsverlauf erhalten diese Medikamente.

ACE-Inhibitoren werden nach aktuellen Leitlinien bei allen Patienten mit einer Proteinurie ≥ 500 mg/d oder einer äquivalenten PKR empfohlen. Dadurch kann die Eiweißausscheidung reduziert werden und es kommt signifikant seltener zu einer Verdopplung des Serumkreatinins oder zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz (Hahn et al. 2012). Zudem konnte die Krankheitsaktivität vermindert werden (Duran-Barragan et al. 2008). Aus diesem Grund wird eine ACE-Inhibitor-Therapie auch bei normotensiven LN-Patienten empfohlen (Parikh et al. 2011). Der Zielwert liegt bei $\leq 130/80$ mmHg (Hahn et al. 2012). Alternativ können bei typischen Nebenwirkungen wie Reizhusten auch AT1-Antagonisten eingesetzt werden (Annavarajula et al. 2011).

Auch für den Einsatz von Statinen ließen sich positive Ergebnisse finden. Durch die Verwendung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann ein besseres kardiovaskuläres Outcome erzielt werden (Saudan und Martin 2012, Artola et al. 2016). Zudem haben niedrigere Lipidspiegel positive Effekte auf Endothel- und B-Zellen, wodurch auch geringere Titer an dsDNA-AK nachweisbar sind und eine Verminderung der Proteinurie erreicht werden kann. So kann das Fortschreiten der renalen Manifestation verlangsamt werden (Kalloo et al. 2013). Hier soll die Therapie bei einer LDL-Konzentration ≥ 100 mg/dl begonnen werden (Hahn et al. 2012).

Aus den vorliegenden Daten ist eine Verwendung der genannten supportiven Medikamente bei Patienten mit LN zu empfehlen, da somit nicht nur die Symptome der Patienten gelindert werden können, sondern auch ein besseres Outcome erzielt werden kann.

6. Schlussfolgerung

Nach Zusammenschau all dieser Ergebnisse lassen sich auf Basis dieser Arbeit und den Erkenntnissen aus den angegebenen Studien einige Faktoren herausstellen, die prädiktive Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf von Patienten mit Lupusnephritis zulassen.

Als negative Einflussfaktoren stellen sich demographische Faktoren wie ein hohes Patientenalter, eine lange Erkrankungsdauer und das männliche Geschlecht dar. Unabhängig von spezifischen Manifestationen und Befunden, weisen ältere Patienten und Männer im Verlauf häufiger eine Niereninsuffizienz auf und erfüllen die Remissionskriterien nicht.

Für eine präzise Vorhersage der Krankheitsentwicklung ist darüber hinaus bei jedem Patienten eine genaue Evaluation verschiedener Untersuchungsergebnisse nötig. Hierzu zählen die Resultate der Nierenbiopsie, welche bei Verdacht auf Lupusnephritis empfohlen wird. Patienten, bei denen ein hoher Chronizitätsindex festgestellt wird, welcher irreversible strukturelle Organschäden anzeigt, haben ein deutlich schlechteres Outcome.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in den Laborbefunden wieder: Patienten mit einem negativen Outcome weisen zum Initialzeitpunkt und nach der RI höhere Kreatininwerte, eine geringere GFR und eine höhere Proteinurie auf. Die Konzentration der dsDNA-AK und der Komplementfaktoren korreliert mit der Krankheitsaktivität. In unserer Studie war eine höhere immunologische Aktivität zu Beginn mit einem besseren Outcome assoziiert, da eine aktive Erkrankung gut auf die immunsuppressive Therapie anspricht. Wird die Therapie zu diesem frühen Zeitpunkt begonnen, kommt es zu einer Restitution dieser Befunde, ohne dass sich gravierende Organschäden entwickeln.

Mit einer ungünstigen renalen Prognose assoziiert sind weitere viszerale Manifestationen, wie eine Vaskulitis oder Beteiligung des ZNS. Solche Befunde sprechen für einen schweren Krankheitsverlauf und erfordern intensive Diagnostik und Therapie.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass es für die Prognose der Patienten essentiell ist, die Erkrankung möglichst früh zu diagnostizieren und somit eine adäquate Therapie zu beginnen, um irreversible Parenchymschäden und renale Schübe sowie Rezidive zu verhindern. Die dargestellten Risikofaktoren müssen als „Red Flags“ erkannt werden und eine ausführliche Diagnostik und potente immunsuppressive Therapie nach sich ziehen, um das Outcome der Patienten zu optimieren und ihre renale Funktion auf lange Sicht zu gewährleisten. Bei schlechtem Ansprechen auf die Remissionsinduktion sollte über einen Wechsel der Induktionstherapie entschieden werden. Bei einer Proteinurie > 0,8-1,0 g/d nach einem Jahr wird zur Festlegung der weiteren Therapie eine erneute Nierenbiopsie empfohlen.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Amberger C. 2016. Rheumatologie. In: Herold G, Hrsg. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag, 665-703.
- Annavarajula SK, Murty KV, Prayaga A, Das U, Desai M, Narain CA. 2011. The outcome of proliferative lupus nephritis with pulse cyclophosphamide therapy. *Indian J Nephrol*, 21 (3):160-165.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. 2009. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 20 (5):1103-1112.
- Aringer M, Specker C. 2017. Kriterien und Diagnose. In: Schneider M, Hrsg. Lupus erythematosus: Information für Erkrankte, Angehörige und Betreuende. 3 Aufl. Darmstadt: Springer Verlag, 24-26.
- Artola RT, Mihos CG, Santana O. 2016. Effects of Statin Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *South Med J*, 109 (11):705-711.
- Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. 2006. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus*, 15 (2):94-101.
- Beccastrini E, D'Elios MM, Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Prisco D, Emmi L. 2013. Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and novel therapeutic targets. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 26 (3):585-596.
- Berden JHM. 2009. Azathioprine, the Cinderella in the treatment of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24 (8):2611-2612.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. 2012. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 71 (11):1771-1782.
- Bomback AS, Appel GB. 2010. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 21 (12):2028-2035.
- Brickmann K. 2015. What comes first - Früherkennung von Kollagenosen. *Fakten der Rheumatologie* 03/2015.
- Cameron JS. 1992. Prediction of outcome in lupus nephritis. *Lupus*, 1 (4):197.
- Chen D-N, Fan L, Wu Y-X, Zhou Q, Chen W, Yu X-Q. 2018. A Predictive Model for Estimation Risk of Proliferative Lupus Nephritis. *Chinese medical journal*, 131 (11):1275-1281.
- Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. 2015. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*, 13:1.
- Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, Cairns TD, Lightstone L. 2013. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*, 72 (8):1280-1286.
- Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, Vilardell-Tarres M. 2003. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus*, 12 (4):287-296.
- Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. 2011. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 (3):351-357.

- Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, Rovin BH, Mackay M. 2015. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*, 67 (5):1305-1313.
- Davis LS, Reimold AM. 2017. Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 56 (suppl_1):i100-i113.
- Devarapu S. 2016. Update on Immune Mechanisms in Systemic Lupus and Lupus Nephritis. *Lupus Open Access*, 1:116.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N. 2011. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 365 (20):1886-1895.
- Duran-Barragan S, McGwin G, Jr., Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. 2008. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (7):1093-1096.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrom K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troidborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78 (6):736-745.
- Faroque MO, Hadiuzzaman KM, Islam SF, Hossain RM, Islam MN, Ahmed AH, Ahmed PI, Alam MR. 2016. Presentation and Treatment Outcomes of 100 Lupus Nephritis Patients: Single Center Study. *Mymensingh Med J*, 25 (2):308-315.
- Fatemi A, Kazemi M, Sayedbonakdar Z, Farajzadegan Z, Karimzadeh H, Moosavi M. 2013. Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran. *Int J Rheum Dis*, 16 (6):739-746.
- Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Wang M, Sun L. 2014. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23 (3):327-334.
- Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. 2015. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford)*, 54 (8):1403-1407.
- Fernandez Nieto M, Jayne DR. 2016. Con: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 31 (10):1567-1571.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. 2003. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*, 62 (5):435-439.
- Fischer-Betz R, Schneider M. 2015. Systemischer Lupus erythematosus. In: Hettenkofer H-J, Schneider M, Braun J, Hrsg. *Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie*. 6 Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 215-229.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, Wahono CS, Chen SL, Jin O, Morton S, Hoi A, Huq M, Nikpour M, Morand EF. 2016. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*, 75 (9):1615-1621.
- Fung WA, Su J, Touma Z. 2017. Predictors of Good Long-Term Renal Outcomes in Lupus Nephritis: Results from a Single Lupus Cohort. *Biomed Res Int*, 2017:5312960.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. 1996. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 39 (3):363-369.
- Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, Ballerin J, Cervera R, Calvo-Alen J, Chizzolini C, Dayer J, Doria A, Ferrario F, Floege J, Guillevin L, Haubitz M, Hiepe F, Houssiau F, Lesavre P, Lightstone L, Meroni P, Meyer O, Moulin B, O'Reilly K, Praga M,

- Schulze-Koops H, Sinico R, Smith K, Tincani A, Vasconcelos C, Hughes G. 2009. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*, 18 (3):257-263.
- Haddiya I, Hamzaoui H, Tachfouti N, Hamany ZA, Radoui A, Zbiti N, Amar Y, Rhou H, Benamar L, Oueddoun N, Bayahia R. 2013. Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 6:249-258.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi S-I, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM, American College of R. 2012. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 64 (6):797-808.
- Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae S-C, Bernatsky S, Clarke AE, Wallace DJ, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Ginzler EM, Fortin P, Gladman DD, Sanchez-Guerrero J, Petri M, Bruce IN, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Aranow C, Alarcón GS, Fessler BJ, Steinsson K, Nived O, Sturfelt GK, Manzi S, Khamashta MA, van Vollenhoven RF, Zoma AA, Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Lim SS, Stoll T, Inanc M, Kalunian KC, Kamen DL, Maddison P, Peschken CA, Jacobsen S, Askanase A, Theriault C, Thompson K, Farewell V. 2016. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*, 55 (2):252-262.
- Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. 2013. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 61 (1):74-87.
- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. 2012. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 12:CD002922.
- Hsieh SC, Tsai CY, Yu CL. 2016. Potential serum and urine biomarkers in patients with lupus nephritis and the unsolved problems. *Open Access Rheumatol*, 8:81-91.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillemin L, Cervera R. 2010a. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*, 69 (12):2083-2089.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. 2010b. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*, 69 (1):61-64.
- Izmirlly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, Friedman D, Llanos C, Piette J-C, Buyon JP. 2012. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 126 (1):76-82.
- Kaballo BG, Ahmed AE, Nur MM, Khalid IO, Abu-Aisha H. 2016. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (4):717-725.
- Kaloo S, Aggarwal N, Mohan P, Radhakrishnan J. 2013. Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8 (1):154.
- Kaul A, Agrawal V, Bhaduarua D, Agrawal V, Prasad N, Gupta A, Sharma R. 2017. Vasculitis and vasculopathy in Lupus Nephritis: Clinical variability, outcome, and new insight into treatment. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28 (2):415-424.
- Koo HS, Kim S, Chin HJ. 2016. Remission of proteinuria indicates good prognosis in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 25 (1):3-11.
- Korbet SM, Lewis EJ. 2012. Complete remission in severe lupus nephritis: assessing the rate of loss in proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 27 (7):2813-2819.

- Kuipers J. G., Zeidler H., L. K, Hrsg. 2006. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen.
- Lech M, Anders HJ. 2013. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 24 (9):1357-1366.
- Levy DM, Kamphuis S. 2012. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 59 (2):345-364.
- Lim CC, Tan HZ, Hao Y, Chin YM, Woo KT, Chan CM, Choo JCJ. 2018. Long-term renal outcomes in multi-ethnic Southeast Asians with lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Intern Med J*, 48 (9):1117-1123.
- Lorenz G, Desai J, Anders HJ. 2014. Lupus nephritis: update on mechanisms of systemic autoimmunity and kidney immunopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 23 (3):211-217.
- Luijten RK, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JW, Derksen RH. 2013. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev*, 12 (5):617-628.
- Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. 2015. Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*, 24 (3):331-338.
- Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, Nagaraja H, Indrakanti D, Rovin BH. 2017. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 32 (8):1338-1344.
- Mavragani CP, Fragoulis GE, Somarakis G, Drosos A, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. 2015. Clinical and laboratory predictors of distinct histopathological features of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*, 94 (21):e829.
- Meinicke H, Heinzmann A, Geiger J, Berner R, Hufnagel M. 2013. Symptoms of shrinking lung syndrome reveal systemic lupus erythematosus in a 12-year-old girl. *Pediatr Pulmonol*, 48 (12):1246-1249.
- Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Arreola-Guerra JM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. 2016. Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*, 25 (3):315-324.
- Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. 2012. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 73 (7):993-1001.
- Miranda-Hernandez D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. 2014. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin*, 10 (3):164-169.
- Mok CC, Wong RW, Lau CS. 1999. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis*, 34 (2):315-323.
- Mok CC, Ying KY, Tang S, Leung CY, Lee KW, Ng WL, Wong RWS, Lau CS. 2004. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50 (8):2559-2568.
- Moon SJ, Park HS, Kwok SK, Ju J, Choi BS, Park KS, Min JK, Kim HY, Park SH. 2013. Predictors of renal relapse in Korean patients with lupus nephritis who achieved remission six months following induction therapy. *Lupus*, 22 (5):527-537.
- Oelzner P, Wolf G. 2014. Nierenbeteiligungen bei Kollagenosen: Klinische und therapeutische Aspekte. *Dialyse aktuell* 2014; 18 (6), 8:253-260.
- Okuyama H, Kimura S, Atsumi H, Imura J, Fujimoto K, Chikazawa Y, Nakagawa S, Imamura H, Yamaya H, Asaka M, Tomosugi N, Yokoyama H. 2009. [Relationship between initial diagnosis and long-term prognosis in lupus nephritis]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 51 (1):44-50.
- Parikh S, Hebert L, Rovin B. 2011. Protecting the kidneys in lupus nephritis.
- Pinto-Penaranda LF, Duque-Caballero V, Marquez-Hernandez JD, Munoz-Grajales C, Velasquez-Franco CJ. 2015. Predictive factors for low rate of remission in a population of Colombian patients with severe proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol*, 34 (5):897-903.
- Pinto Penaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Marquez Hernandez JD, Velasquez Franco CJ. 2014. Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients. *Reumatol Clin*, 10 (3):147-151.

- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Danila MI, Zhang J, Bastian HM, Reveille JD, Vila LM. 2009. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*, 61 (6):830-839.
- Ponticelli C, Moroni G. 2017. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*, 16 (3):411-419.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. 2012. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney International*, 82 (8):840-856.
- Rathi M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. 2016. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 89 (1):235-242.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciucă R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. 2012. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*, 64 (4):1215-1226.
- Rullo OJ, Tsao BP. 2013. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 72 Suppl 2:ii56-61.
- Saudan P, Martin PY. 2012. [Nephrology]. *Rev Med Suisse*, 8 (323):41-45.
- Soleymani Salehabadi H, Bashiri H, Nouri Majelan N, Dehghan A, Owlia M. 2017. Prognostic factors of lupus nephritis in an Iranian population. *Rheumatology Research*, 2 (1):17-22.
- Sprangers B, Monahan M, Appel GB. 2012. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares--an update. *Nat Rev Nephrol*, 8 (12):709-717.
- Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. 2008. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6 (1):48-59.
- Stokes MB, Nasr SH, D'Agati VD. 2017. Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases (Mixed Connective Tissue Disease, Rheumatoid Arthritis, and Sjogren's Syndrome). In: Nadasdy T, D'Agati VD, Zhou XJ, Laszik ZG, Hrsg. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. 2 Aufl. Cambridge: Cambridge University Press, 265-303.
- Sui M, Ye X, Ma J, Yu C, Zhao S, Liu X, Li L, Cao J, Jia X, Xie R. 2015. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease in Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Intern Med J*, 45 (11):1167-1172.
- Swaak AJG, Groenwold J, Bronsveld W. 1986. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus.
- Szymanik-Grzelak H, Kuzma-Mroczkowska E, Maldyk J, Panczyk-Tomaszewska M. 2016. Lupus nephritis in children - 10 years' experience. *Cent Eur J Immunol*, 41 (3):248-254.
- Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, Ayala Gutierrez Mdel M, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R, Houssiau FA. 2016. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 75 (3):526-531.
- Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, Qin W. 2015. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*, 47 (3):513-520.
- Tomczyk-Socha M, Sikorska-Szaflik H, Frankowski M, Andrzejewska K, Odziomek A, Szmyrka M. 2018. Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med*, 27 (1):57-61.
- Truszevska A, Foroniewicz B, Paczek L. 2017. The role and diagnostic value of cell-free DNA in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 35 (2):330-336.
- Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. 2015. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67 (10):1440-1452.
- Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R, Garau M, Coitino R, Alvarez A, Gonzalez E, Gadola L, Praga M, Noboa O. 2017. Lupus Nephritis in Males: Clinical Features, Course, and Prognostic Factors for End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep*, 2 (5):905-912.

- van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, Askanase A, Balazova P, Bonfa E, Bootsma H, Boumpas D, Bruce I, Cervera R, Clarke A, Coney C, Costedoat-Chalumeau N, Czirjak L, Derksen R, Doria A, Dorner T, Fischer-Betz R, Fritsch-Stork R, Gordon C, Graninger W, Gyori N, Houssiau F, Isenberg D, Jacobsen S, Jayne D, Kuhn A, Le Guern V, Lerstrom K, Levy R, Machado-Ribeiro F, Mariette X, Missaykeh J, Morand E, Mosca M, Inanc M, Navarra S, Neumann I, Olesinska M, Petri M, Rahman A, Rekvig OP, Rovensky J, Shoenfeld Y, Smolen J, Tincani A, Urowitz M, van Leeuw B, Vasconcelos C, Voss A, Werth VP, Zakharova H, Zoma A, Schneider M, Ward M. 2017. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*, 76 (3):554-561.
- Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. 1993. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus*, 2 (5):303-312.
- Weidenbusch M, Rommele C, Schrott A, Anders HJ. 2013. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 28 (1):106-111.
- Wikiera-Magott I, Medynska A, Zwolinska D. 2005. [Prognostic factors in children with lupus nephritis]. *Wiad Lek*, 58 Suppl 1:50-54.
- Yang J, Liang D, Zhang H, Liu Z, Le W, Zhou M, Hu W, Zeng C, Liu Z. 2015. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus*, 24 (14):1468-1478.
- Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kitagawa K, Kokubo S, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu K, Sakai N, Furuichi K. 2004. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int*, 66 (6):2382-2388.
- Yung S, Yap DY, Chan TM. 2017. Recent advances in the understanding of renal inflammation and fibrosis in lupus nephritis. *F1000Res*, 6:874.
- Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. 2016. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 48 (5):731-743.

Anhang

Datenträger mit vollständiger Auswertung:

Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle in aller Form bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. P. Oelzner für die Möglichkeit diese Arbeit anfertigen zu können und seine Unterstützung bei Erstellung derselben bedanken. Besonders bedanken möchte ich mich für sein Engagement bei der Auswahl der Patienten und der zu erhebenden Parameter und seine sorgfältige Korrektur meiner Entwürfe.

Weiterhin danke ich Frau C. Manitz, die bei allen organisatorischen Fragen eine große Unterstützung war. Für seine Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung meiner Daten danke ich Herrn. Prof. Dr. med. habil. M. Sc. P. Schlattmann. Für die Informationen bezüglich der Labormethoden danke ich Herrn Dr. med. M. Rose aus dem IKCL. Ein weiterer Dank gilt den Kollegen der Klinik für Rheumatologie für die Nutzung der Räumlichkeiten und für ihre gewissenhafte Dokumentation, was mir die Datenerhebung sehr erleichtert hat.

Abschließend möchte ich mich auch noch herzlich bei meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden bedanken, die mir bei allen Hoch- und Tiefpunkten zur Seite standen, mich motiviert haben und so den bestmöglichen Rahmen für die Erstellung dieser Arbeit geschaffen haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und der Auswertung des Materials, sowie bei der Erstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. P. Oelzner, C. Manitz, Prof. Dr. med. habil. M. Sc. P Schlattmann, Dr. M. Rose,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 07.07.2020

Dominik Sailer